Leiden, 1961 THESIS Lane

# ENCEPHALITIS POSTVACCINALIS

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

W. NANNING

# STELLINGEN

I.

Het is te verwachten dat anti-vaccinia-gammaglobuline een profylactisch effect zal hebben op het ontstaan van de postvaccinale encefalopathie van de zuigeling.

II.

Wettelijke regeling van de pokkeninenting is eerst dan van volledige waarde wanneer niet alleen de primovaccinatie doch ook de revaccinatie hierin betrokken wordt.

III.

De kunstmatige inseminatie met het semen van derden behoort bij de wet te worden verboden en strafbaar te worden gesteld.

IV.

Het is noodzakelijk dat het Nederlandse volk zo spoedig mogelijk wordt voorgelicht over de maatregelen welke moeten worden getroffen met het oog op de individuele zelfbescherming, in verband met de mogelijkheid van een oorlogsvoering met ABC-wapens.

V.

De voortdurende import van stammen van Entamoeba histolytica uit het Verre Oosten kan een gevaar betekenen voor de volksgezondheid.

VI.

Door het veelvuldig toepassen van de reactie van Mantoux door middel van P.P.D.-inspuitingen bij eenzelfde persoon, kan de betrouwbaarheid van deze reactie verminderen in verband met de mogelijkheid van sensibilisatie.

VII.

BCG-vaccinatie van de recruut die bij zijn eerste opkomst een negatieve reactie van Mantoux toont, is noodzakelijk.

VIII.

Het is niet bewezen dat de frequentie van het ontstaan van acute reuma en acute nefritis na streptococceninfectie, zoals deze in een huisartsenpractijk worden waargenomen, de toediening van penicilline in alle gevallen rechtvaardigt.

IX.

Er zijn geen steekhoudende argumenten aan te voeren dat zwangerschap het beloop of de prognose van multiple sclerose in ongunstige zin beinvloedt.

X.

Het effect van Jendrassik's handgreep berust niet op het afleiden van de aandacht, doch op de hierdoor ontstane toeneming in prikkelbaarheid van de spierspoelen.

XI.

De vrees dat er bij het gebruik van plastics in de geneeskunde maligne gezwellen zullen ontstaan is niet gerechtvaardigd.

XII.

Het mislukken van de penicilline-therapie bij de urethritis gonorrhoïca berust waarschijnlijk niet op de resistentie van de gonococcen tegen dit geneesmiddel, doch op een menginfectie met stafylococcen die penicillinase vormen.

XIII.

De officieel aanbevolen leeftijd van 8 weken voor de pokkeninenting is niet de meest gunstige.

XIV.

Het is wenselijk, zo niet noodzakelijk, dat de strijdkrachten op alle gebied over eigen research-faciliteiten beschikken, welke onder militaire leiding behoren te staan.

XV.

Met 1 Cor. 14 : 34 is niet bewezen dat Paulus iedere vrouw het spreken in de gemeente verbiedt.

ENCEPHALITIS POSTVACCINALIS

# ENCEPHALITIS POSTVACCINALIS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR G. SEVENSTER, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 27 SEPTEMBER 1961 TE 16 UUR

DOOR

WILLEM NANNING

GEBOREN TE SOERABAJA (THANS SURABAJA) IN NEDERLANDS-INDIË (THANS INDONESIË) IN 1911

1961

N.V. UITGEVERS-MAATSCHAPPIJ Æ. E. KLUWER
DEVENTER - ANTWERPEN

PROMOTOR: PROF. DR. J. D. VERLINDE

De Gezondheidsorganisatie T.N.O., die dit onderzoek heeft geëntameerd, heeft door haar financiële steun, ook het uitgeven van dit proefschrift mogelijk gemaakt.

*Geen boek is zo slecht,*
*of men kan er wat uit leren.*
PLINIUS (23-79).

*Aan hen, die mij lief zijn.*

*Ter nagedachtenis aan mijn vader,*
*gestorven in een Japans interneringskamp,*
*en aan mijn overleden en gesneuvelde*
*kameraden van het „oude K.N.I.L.".*

*Ter herinnering aan*
*Dr. F. S. van Bouwdijk Bastiaanse,*
*vriend en leermeester.*

## INHOUD

**Inleiding** . . . . . 1

**Hoofdstuk I.** Samenstelling en taak van de Adviescommissie T.N.O. inzake onderzoek naar de oorzaken van encephalitis postvaccinalis . . . . . 3

**Hoofdstuk II.** Kliniek en Pathologie . . . . . 7

*De diagnose* . . . . . 7
*De reactie van de volwassene op de primovaccinatie* . . . . . 9
Het koortsbeloop . . . . . 12
Enkele ervaringen over de kliniek van de vaccinatiereactie . . . . . 26
Enkele voorbeelden . . . . . 31
Het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed na een geslaagde primovaccinatie. De invloed van vitamine C. . . . . 33
Het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed na een mislukte primovaccinatie . . . . . 38
*De reactie van de zuigeling op de primovaccinatie* . . . . . 39
*De kliniek van de encephalitis postvaccinalis na primovaccinatie* . . . . 45
Het ziektebeeld bij de volwassene . . . . . 45
*a.* Gevallen met in hoofdzaak symptomen van encefalitis . . . . . 47
*b.* Gevallen met in hoofdzaak symptomen van meningitis . . . . . 49
*c.* Gevallen van meningo-myelo-encefalitis . . . . . 49
*d.* Gevallen met in hoofdzaak symptomen van myelitis . . . . . 50
*e.* Gevallen met in hoofdzaak symptomen van het perifere zenuwstelsel 51
Recidieven . . . . . 51
Restverschijnselen . . . . . 52
Het ziektebeeld bij de zuigeling . . . . . 56
*Pathologische anatomie* . . . . . 64
*Het ziektebeeld na revaccinatie* . . . . . 67

**Hoofdstuk III.** Het epidemiologische onderzoek . . . . . 73

*Voorbeschouwingen* . . . . . 73
De gang van het onderzoek . . . . . 78
De aangifte . . . . . 79
*De resultaten van het onderzoek* . . . . . 80
De incubatietijd van encephalitis postvaccinalis . . . . . 80
Incubatietijden bij burgers . . . . . 84
De incubatietijd in verband met de leeftijd . . . . . 85
De incubatietijd bij militairen . . . . . 94
De incubatietijd bij revaccinatie-encefalitis . . . . . 97
De letaliteit . . . . . 98
De letaliteit na primovaccinatie . . . . . 98
De letaliteit na revaccinatie . . . . . 110
De verschillen met het Centraal Bureau voor de Statistiek . . . . 111
De frequentie van encephalitis postvaccinalis . . . . . 113
De frequentie na primovaccinatie . . . . . 113

Factoren die het ontstaan van encephalitis postvaccinalis kunnen beinvloeden . . . . . 117
A. De betekenis van factoren gelegen in het individu zelf . . . . . 117
*a.* De leeftijd: de zogenaamde leeftijdsdispositie . . . . . 117
*b.* De immuniteit tegen vaccinia: de frequentie na revaccinatie 131
*c.* Het geslacht . . . . . 136
*d.* De invloed van het ras . . . . . 139
Endogene dispositie . . . . . 140
B. De betekenis van uitwendige factoren . . . . . 160
De zogenaamde geografische factor . . . . . 160
*a.* De leeftijdsdispositie . . . . . 161
*b.* Het aantal revaccinaties . . . . . 161
*c.* De rasdispositie . . . . . 162
*d.* Klimaatsinvloeden . . . . . 162
*e.* De aandacht die men in verschillende landen aan het ziektebeeld besteedt . . . . . 162
*f.* De passieve immuniteit van de zuigeling . . . . . 164
*g.* Het gebruikte vaccin . . . . . 164
*h.* De criteria, die men aan de diagnose stelt . . . . . 164
De zogenaamde plaatselijke factor . . . . . 165
*a.* De leeftijd van de gevaccineerde personen . . . . . 179
*b.* Het klimaat (het weer) . . . . . 180
*c.* Het gebruik van bepaalde zogenaamde neurotrope vaccines . . 181
*d.* De persoon van de vaccinateur . . . . . 181
*e.* De massavaccinaties . . . . . 185
*f.* Het gelijktijdig vóórkomen met andere infectieziekten . . . . . 186
*g.* De dispositie . . . . . 187
De conditie . . . . . 187
*a.* Lichamelijke en geestelijke (over-)vermoeidheid . . . . . 188
*b.* Het combineren van de primovaccinatie met andere inentingen . 190
*c.* Chirurgische ingrepen . . . . . 191
*d.* Graviditeit . . . . . 191
*e.* Het samentreffen met andere infectieziekten . . . . . 191
*f.* Worminfecties . . . . . 192
*g.* Mislukte entingen . . . . . 193
*h.* Traumata capitis . . . . . 193
Het klimaat (het weer) . . . . . 195
Infectieziekten . . . . . 201
De voeding . . . . . 212
C. De betekenis van het vaccin . . . . . 214
De veranderde bereiding en samenstelling van de vaccinelymfe . . . 219
Verontreiniging van de lymfe met micro-organismen . . . . . 220
*a.* Virussen . . . . . 220
*b.* Bacteriën . . . . . 220
*c.* Schimmels . . . . . 221
Virulentie . . . . . 221
De passage over het konijn . . . . . 233
De ouderdom van de gebruikslymfe . . . . . 234
Andere eigenschappen van de vaccinelymfen, welke van belang kunnen zijn . . . . . 237
Encefalitogene eigenschappen „Neuropathogeniteit" . . . . . 239

De methodiek van de enting . . . . . 244

**Hoofdstuk IV.** Aetiologie en pathogenese . . . . . 251

*Vaccinevirus-theorie* . . . . . 252
*Activeringstheorie* . . . . . 258
*„Allergische theorie"* . . . . . 269
*Slotbeschouwing* . . . . . 279

**Hoofdstuk V.** Profylaxe . . . . . 282

*Selectie* . . . . . 282
Tijdelijke contra-indicaties . . . . . 282
Blijvende contra-indicaties . . . . . 283
*Profylaxe* . . . . . 283
Profylaxe door gebruik van bepaalde vaccines . . . . . 284
Profylaxe door middel van de inentingstechniek . . . . . 284
Profylaxe door het voorschrijven van een leefregel . . . . . 285
Profylaxe door het toedienen van leverextracten en vitamine B 12 . . . . 285
Profylaxe door de inenting te verrichten op de gunstigste leeftijd . . . . 286
Profylaxe door het opwekken van een basis-immuniteit . . . . . 286
*Onderzoek betreffende de waarde van gammaglobuline afkomstig van vaccinia-reconvalescenten als profylacticum tegen meningo-myelo-encephalitis postvaccinalis, na enting van pokstof in recruten* . . . . . 287
Inleiding . . . . . 287
Voorbereiding . . . . . 288
De proefopzet . . . . . 291
De uitvoering . . . . . 292
Het aanleggen van een nieuwe voorraad vaccinia-globuline . . . . . 292
De placebo . . . . . 293
De code . . . . . 293
Het inpakken . . . . . 294
De regeling van de inenting . . . . . 294
De proefpersonen . . . . . 295
Het verzamelen en beoordelen van de ziektegevallen . . . . . 296
Het resultaat . . . . . 296
De invloed van het vaccinia-gammaglobuline op het beloop van de vaccinia . . . . . 296
De invloed van vaccinia-gammaglobuline op de koortsreactie . . . . 296
De invloed van vaccinia-gammaglobuline op het ontstaan van complicaties, andere dan postvaccinale encefalitis . . . . . 298
Postvaccinale exanthemen . . . . . 298
Postvaccinale nefritis . . . . . 298
Postvaccinale myocarditis . . . . . 298
De invloed van vaccinia-gammaglobuline op het ontstaan van postvaccinale encefalitis . . . . . 299
Statistische analyse . . . . . 300
De invloed van vaccinia-gammaglobuline op de duur van de immuniteit 303
Conclusie . . . . . 304
Toepassing . . . . . 305

**Hoofdstuk VI.** Therapie . . . . . 310

*Symptomatische therapie* . . . . . 310

*Behandeling met immuunserum of vaccinia-gammaglobuline* . . . . . 311
*Behandeling met A.C.T.H. of bijnierschorshormonen* . . . . . 315

**Hoofdstuk VII.** Samenvatting . . . . . 317

**Hoofdstuk VIII.** Summary . . . . . 330
**Bijlage I** . . . . . 342
**Bijlage II** . . . . . 345

**Literatuur** . . . . . 347
**Curriculum vitae** . . . . . 361

# INLEIDING

*De woorden der wijzen zijn als prikkelen; als ingeslagen nagelen zijn de verzamelingen daarvan; gegeven zijn zij door één herder. En overigens, mijn zoon, wees gewaarschuwd; er is geen einde aan het maken van veel boeken en veel doorvorsen is afmatting voor het lichaam.*
*Van al het gehoorde is het slotwoord: Vrees God en onderhoud zijn geboden, want dit geldt voor alle mensen.*
*Uit slotwoord boek Prediker. Nieuwe vertaling.*

Sinds het „Algemeen Samenvattend Rapport van de Encephalitis Commissie" van de Gezondheidsraad in 1932 verscheen, is er van officiële zijde betrekkelijk weinig over het vraagstuk van de encephalitis postvaccinalis medegedeeld.

In 1946 publiceerde VAN DEN BERG een statistiek over de jaren 1930-1943. Ook werden enkele gegevens bekend gemaakt over de in 1947 in de provincies Noord-Brabant en Limburg geconstateerde gevallen, na de plaats gehad hebbende massa-inentingen in verband met het vóórkomen van variola in aangrenzende delen van België (VAN DEN BERG, 1947/1948).

Het is te betreuren, dat er betrekkelijk weinig nauwkeurige gegevens te verkrijgen zijn over het vóórkomen van deze gevreesde complicatie bij zuigelingen, voor wie toch de Vaccinatiewet 1939 in het leven werd geroepen. (Eerst in 1959 publiceerde de Voorzitter van de Gezondheidsraad enkele gegevens, die aan het in dit proefschrift beschreven onderzoek werden ontleend.) Over het vóórkomen van restverschijnselen als gevolg van een op zuigelingenleeftijd doorgemaakte postvaccinale encefalitis, is men zelfs vrijwel niet geïnformeerd.

Enerzijds is dit het gevolg van het feit, dat aangifte van een ziektegeval niet verplicht gesteld is, anderzijds van de grote moeilijkheden, die de diagnose op deze jeugdige leeftijd geeft. Bovendien bestond er geen instantie die tot taak had gevallen op te sporen. De zogenaamde Kleine Encephalitis Commissie uit de Gezondheidsraad beperkte zich ten slotte vrijwel uitsluitend tot bestudering van ziektegeschiedenissen van bekend geworden gevallen. De na-oorlogse tijd waarin vele medici hun dienstplicht overzee moesten vervullen en alle krachten moesten worden ingezet voor de opbouw van het land, leende zich dan ook slecht voor de bestudering van het vraagstuk.

Enkele „individuelen" bleven echter doorgaan zoals VAN BOUWDIJK BASTIAANSE, BROUWER, HEMMES, KRAMER, CORNELIA DE LANGE, VERLINDE, terwijl ook de Gezondheidsraad enkele vergaderingen aan het vraagstuk wijdde.

Het duurde echter tot 1951, voordat er een grotere activiteit werd ontwikkeld als gevolg van de massavaccinaties naar aanleiding van de pokkenepidemie te Tilburg.

In dat jaar, onder de indruk van de vele voorgekomen ziektegevallen onder burgers en militairen, richtte de Gezondheidsorganisatie T.N.O. een commissie op, de „Adviescommissie T.N.O. inzake onderzoek naar de oorzaken van encephalitis postvaccinalis".

In januari 1952 werden wij met toestemming van de toenmalige Inspecteur Militair Geneeskundige Dienst Koninklijke Landmacht, de generaal-majoor arts Dr. J. Th. Wilkens, in overleg met het hoofd van de sectie Preventieve Geneeskunde van deze Inspectie de kolonel-arts Dr. B. J. W. Beunders, aan deze commissie ter beschikking gesteld om enkele onderzoekingen te verrichten op epidemiologisch en virologisch terrein.

Deze toestemming werd door de huidige Inspecteur, de generaal-majoor arts Dr. H. J. van der Giessen, gecontinueerd.

In deze publikatie zijn in de eerste plaats de uitkomsten van het epidemiologische en virologische onderzoek neergelegd. Daarnaast worden echter de resultaten vermeld van een aantal naspeuringen, vallende buiten het kader van de Adviescommissie T.N.O. Hiervan zijn te noemen onderzoekingen naar het vóórkomen van restverschijnselen na een doorgemaakte postvaccinale meningo-myelo-encefalitis, de therapeutische werkzaamheid van vaccinia-reconvalescenten gammaglobuline bij dit ziektebeeld en het vóórkomen van postvaccinale aandoeningen van organen andere dan het zenuwstelsel.

Oorspronkelijk op voorstel van de Gezondheidsraad is door de Gezondheidsorganisatie T.N.O. en het Ministerie van Oorlog gezamenlijk het zogenaamde gammaglobulineproject geëntameerd: het beproeven van vaccinia-reconvalescenten gammaglobuline tegelijkertijd toegediend bij de primo-vaccinatie tegen pokken, als een eventueel profylacticum tegen een postvaccinale aandoening van het centrale zenuwstelsel.

Voor zover samenhangend met het te behandelen onderwerp, worden ook onderzoekingen en resultaten van andere leden van de commissie vermeld. Een volledig rapport over de activiteiten van de commissie wordt derhalve niet gegeven.

De literatuuropgave kan niet anders dan zeer onvolledig zijn; het is ondoenlijk de onoverzichtelijk geworden wereldliteratuur te beheersen. Dit komt, doordat het onderwerp de belangstelling geniet van diverse vertegenwoordigers van de medische professie en ook daar buiten: kinderartsen, neurologen en psychiaters, internisten, patholoog-anatomen, bacteriologen, virologen, epidemiologen, immunologen, sociaal-geneeskundigen, dierenartsen, biochemici, en anderen.

# HOOFDSTUK I

## SAMENSTELLING EN TAAK VAN DE ADVIESCOMMISSIE T.N.O. INZAKE ONDERZOEK NAAR DE OORZAKEN VAN ENCEPHALITIS POSTVACCINALIS

*Vraag niet wie dit of dat gezegd heeft, maar geef u rekenschap van hetgeen er gezegd wordt.*

*Thomas à Kempis.*

Aangezien de Adviescommissie T.N.O. de stoot heeft gegeven tot het onderzoek, waarvan enkele resultaten in dit proefschrift worden behandeld, is het nuttig enkele gegevens over haar te vermelden.

In de vergadering van het bestuur van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. van 6 september 1951 werd na voorbereidende besprekingen een voorlopige adviescommissie inzake het vraagstuk van de encephalitis postvaccinalis ingesteld, bestaande uit de hieronder genoemde personen:

| | |
|---|---|
| Prof. Dr. A. Polman (overleden in 1959), | Voorzitter Gezondheidsorganisatie T.N.O. te 's-Gravenhage; |
| Dr. B. J. W. Beunders, kolonel arts, | Hoofd Sectie Preventieve Geneeskunde Inspectie Mil. Gen. Dienst, tevens Hoofd Dienst Mil. Gezondheidszorg en Gezondheidstechniek te 's-Gravenhage; |
| Dr. F. S. van Bouwdijk Bastiaanse (overleden in 1953), | Neuroloog te 's-Gravenhage; |
| Dr. J. J. Brutel de la Rivière, | Voorzitter van de Gezondheidsraad te 's-Gravenhage; |
| Dr. F. Dekking, | Conservator van het Laboratorium voor de Gezondheidsleer te Amsterdam; |
| Dr. H. S. Frenkel, | Directeur van het voormalig Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut te Amsterdam; |
| Prof. Dr. R. Gispen, | Directeur van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Utrecht; |
| Dr. G. D. Hemmes, | Geneeskundig-Inspecteur van de Volksgezondheid in Algemene Dienst te Utrecht; |

| | |
|---|---|
| Prof. Dr. A. B. F. A. Pondman, | Hoogleraar in de Bacteriologie en Serologie te Groningen; |
| Mevr. Prof. Dr. A. Charlotte Ruys, | Hoogleraar-Directeur van het Laboratorium voor de Gezondheidsleer te Amsterdam; |
| Prof. Dr. J. D. Verlinde, | Hoogleraar, Hoofd van de Afdeling voor Medische Microbiologie van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden. |

Deze commissie was van mening, dat, aangezien het vraagstuk van de postvaccinale encefalitis zovele onbekende facetten had, dit van verschillende zijden benaderd diende te worden, en dat niet bij voorbaat van één theorie moest worden uitgegaan. Met name had deze verschillende benadering betrekking op de vraag of het vacciniavirus zelf al of niet als verwekker van het ziektebeeld moest worden beschouwd.

Aan het epidemiologische aspect werd daarom bijzondere waarde gehecht.

Doordat het vraagstuk vanuit verschillende gezichtshoeken moest worden beschouwd, kon het werkplan niet anders dan een zeer gemengd karakter dragen.

In dit plan werden de volgende punten opgenomen:

1. De epidemiologie in de meest uitgebreide zin: onderzoek naar het aantal gevallen per stam, per oogst, tijdens het voorkomen van andere virusziekten (ook onder kleine huisdieren of vee) of andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, zoals encefalitiden al of niet postinfectieus; een onderzoek naar familiaire en geografische factoren, de enttechniek, verzwakkende momenten.
2. Virologisch onderzoek bij lijders aan postvaccinale encefalitis.
3. Bestudering van histo-pathologische preparaten.
4. Onderzoek naar een eventueel voorkomende neurogene (neurotrope) kwaliteit van diverse vaccines.
5. Het bereiden en beproeven van vaccines afkomstig van vacciniavirus gekweekt in overlevend runderweefsel c.q. in ander voor dit virus gevoelig (zoogdier-)weefsel.
6. Voortzetting van reeds aangevangen onderzoekingen in de richting van:
   a. het opwekken van demyelinisatie (de postvaccinale encefalitis behoort pathologisch-anatomisch tot één van de groepen van demyeliniserende hersenontstekingen) bij proefdieren;
   b de identificatie van het demyeliniserende agens;
   c. het experimenteel opwekken van het complete histologische beeld van postvaccinale encefalitis.
7. Het aanleggen van een voorraad plasma van recent gevaccineerden ten einde daaruit te zijner tijd „immuungammaglobuline" te bereiden, met

de bedoeling deze stof bij de primovaccinatie tegelijkertijd in te spuiten, om te onderzoeken of hiermede postvaccinale encefalitis kan worden voorkomen.

Nadat dit werkplan was goedgekeurd werd de definitieve commissie benoemd, waartoe aan de bovengenoemde leden nog werd toegevoegd:
Prof. Dr. W. G. Sillevis Smitt, Hoogleraar in de Neurologie te Utrecht.

Prof. Dr. Ernst de Vries, Neuropatholoog te Utrecht, werd verzocht zich met de histopathologie te belasten; de luitenant-kolonel arts W. Nanning te 's-Gravenhage werd het epidemiologische onderzoek opgedragen.

Door overlijden c.q. bedanken van enkele leden moesten enige andere leden worden benoemd, waardoor de adviescommissie einde 1960 als volgt was samengesteld:

Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter,
B. V. Bekker, arts,
Dr. B. J. W. Beunders,
Dr. R. van Dam,
Dr. F. Dekking,
Dr. H. S. Frenkel,
Prof. Dr. R. Gispen,
Prof. Dr. A. B. F. A. Pondman,
Mevr. Prof. Dr. A. Ch. Ruys,
Prof. Dr. W. G. Sillevis Smitt,
Prof. Dr. J. D. Verlinde,
Dr. J. Wester,
. . . ., secretaris.

Medewerkers: W. Nanning, arts, leider van het onderzoek, en Prof. Dr. Ernst de Vries.

Prof. Dr. W. G. Sillevis Smitt belastte zich met het onderzoek naar familiaire (endogene) factoren, welke een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van de postvaccinale encefalitis.

Het experimentele werk, genoemd onder punt 6, geschiedde in de Afdeling voor Medische Microbiologie (hoofd Prof. Dr. J. D. Verlinde) van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden. Ook het onderzoek, genoemd onder punt 4, vond aldaar plaats.

Vaccinbereiding uit vacciniavirus gekweekt op overlevend runderweefsel vond plaats in het voormalige Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut te Amsterdam (Directeur Dr. H. S. Frenkel); voor het gebruik ervan op grote schaal werd de medewerking van de Militair Geneeskundige Dienst verkregen.

De epidemioloog verrichtte ten slotte de werkzaamheden onder punt 1 genoemd. Hij zorgde tevens voor het afnemen van materiaal van patiënten voor het virologische onderzoek, dat verdeeld werd over de Afdeling Medische Microbiologie van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde (hoofd Prof. Dr. J. D. Verlinde) te Leiden, de Afdeling Virologie van het Laboratorium voor de Gezondheidsleer (hoofd Dr. F. Dekking) te Amsterdam en het Virus Laboratorium van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid (hoofd Prof. Dr. R. Gispen) te Utrecht.

Bovendien zorgde hij voor het aanleggen van de voorraden „immuungammaglobuline", bereid uit bloed van recent gevaccineerde militairen, in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandsche Roode Kruis, terwijl ook het later te noemen „gammaglobuline"-project onder zijn leiding stond.

Als datum, waarop de commissie haar werkzaamheden in hun volle omvang aanving, kan de 1e januari 1952 worden genoemd.

# HOOFDSTUK II

## KLINIEK EN PATHOLOGIE

*Wat is de mensch, dat Gij zijner gedenkt, en de zoon des menschen dat Gij hem bezoekt,*
*en hebt hem een weinig minder gemaakt dan de Engelen.*
*Ps. 8, vs 5 en 6a. Oude vertaling.*

In dit hoofdstuk zullen wij, aan de hand van het door ons verzamelde materiaal, niet alleen de kliniek van de postvaccinale encefalitis, doch ook die van de vaccinatiereactie behandelen. Met deze laatste beginnen wij zelfs; de redenen hiervoor zullen weldra duidelijk worden.

De pathologische anatomie, het werk van Prof. Dr. Ernst de Vries wordt voor zover nodig vermeld.

Incubatietijd en prognose, voor wat deze laatste betreft de letaliteit, vormden onderwerpen van een aparte studie. Men vindt ze elders vermeld.

Aan het eind van het hoofdstuk worden de restverschijnselen behandeld, aan de hand van materiaal uit het Medisch Archief van de Inspectie Militair Geneeskundige Dienst verzameld. Het betreft hier dus volwassenen.

### De diagnose

Een van de eerste moeilijkheden, die wij bij ons epidemiologisch onderzoek ondervonden, was de vraag, welke ziektegevallen als postvaccinale encefalitis moesten worden opgevat. Anders gezegd: in welke gevallen moest het epidemiologische onderzoek „in de meest uitgebreide zin", dat zo spoedig mogelijk na aangifte op gang diende te komen, plaatsvinden?

Het stellen van een diagnose is in eerste instantie de taak van de clinicus. Om nu met enige zekerheid de diagnose postvaccinale encefalitis te kunnen stellen, moest deze voldoen aan de beide criteria: dat er sprake was van een encefalitisch ziektebeeld en dat dit postvaccinaal was opgetreden.

Bij de aanvang van ons onderzoek bleek al gauw, dat in de praktijk deze criteria op verschillende wijzen werden gehanteerd. Naarmate de complicatie minder gebonden was aan de typische postvaccinale periode (dat is tussen de 9e en 15e dag na de inenting) moest zij meer de encefalitische kenmerken hebben om als een *postvaccinale* encefalitis te worden opgevat. En omgekeerd was men eerder geneigd van een postvaccinale *encefalitis* te spreken bij een geval met minder duidelijke verschijnselen van het centrale zenuwstelsel, doch wèl vallende in de typische postvaccinale periode.

Hierbij kwam nog, dat men door de Vaccinatiewet 1939, waarbij aangedrongen werd op inenting van de zuigeling, kennis maakte met een ziektebeeld, dat veelal niet als een complicatie van de vaccinatie, maar als een intercurrente aandoening werd opgevat, in verband met de heersende me-

ning, als zou postvaccinale encefalitis op deze leeftijd niet dan zeer zelden voorkomen.

Na 1945 kreeg men, in verband met de emigratie en de militaire dienst, tevens te doen met de reactie na primovaccinatie, zoals de volwassene die toont, een tot 1945 voor Nederland vrijwel onbekende aandoening. Een heftige vaccinatiereactie nu werd algemeen als een „postvaccinale" (encefalitis) beschouwd.

Hierdoor waren wij gedwongen, de kliniek van het ziektebeeld zelf uitvoerig te bestuderen, waarbij Dr. F. S. van Bouwdijk Bastiaanse als leermeester optrad.

Wij kwamen tot de ontdekking, dat in de Nederlandse literatuur de encephalitis postvaccinalis hoofdzakelijk wordt beschreven, zoals deze bij kleuters en schoolkinderen voorkomt. Een sporadisch geval bij een zuigeling werd door Van Bouwdijk Bastiaanse (1932) beschreven. Over de encephalitis postvaccinalis na primovaccinatie van de volwassene, verschenen de eerste publikaties — althans voor zover ons bekend — in 1948 (Kramer) en 1949 (Strobos). Verder beschreven Ligterink (1951) en Crezée (1953) gevallen bij militairen.

De eerste beschrijvingen van het ziektebeeld stammen uit de tijd van vóór 1930, toen men algemeen kleuters inentte.

Het is de vraag of er bij de zuigeling en de volwassene in dit opzicht verschillen optreden. Op het ziektebeeld bij deze groepen uit de bevolking komen wij daarom later terug.

Om een zekere continuïteit te verkrijgen met vroegere jaren, werd bij ons onderzoek dezelfde indeling in vier rubrieken gevolgd, zoals weergegeven in het meergenoemde Algemeen samenvattend rapport van de Encephalitis Commissie (blz. 155):

I. Gevallen die ontwijfelbaar tot die der postvaccinale encefalitis zijn te rekenen.
II. Enigszins twijfelachtige gevallen, die vermoedelijk toch wel als gevallen van postvaccinale encefalitis zijn op te vatten.
III. Twijfelachtige gevallen, waarbij evenveel kans bestaat, dat zij als positief, dan wel als negatief beschouwd moeten worden.
IV. Gevallen, waarvan weinig meer bekend is, dan dat de vaccinatie door ziekte of overlijden gevolgd werd, doch waarbij over de aard van het ziekteproces zo goed als geen gegevens aanwezig zijn. In verband echter met het tijdperk, verlopen tussen de vaccinatie en het begin der ziektesymptomen of het overlijden, was het naar het oordeel der commissie niet geoorloofd, deze gevallen geheel uit te schakelen.

Deze indeling geschiedt door de „Kleine Encephalitis Commissie" van de Gezondheidsraad.

Wij willen thans enkele verschijnselen naar voren brengen, die enerzijds kunnen dienen tot een betere kennis van het ziektebeeld van de „encepha-

litis postvaccinalis", doch anderzijds dit ziektebeeld bedriegelijk kunnen nabootsen.

## De reactie van de volwassene op de primovaccinatie

Het ligt niet in de bedoeling een beschrijving te geven van de locale reactie (zie hiervoor HUISMAN, 1959).

Evenmin zullen hier de vergroting der regionale lymfklieren en van de milt, bepaalde veranderingen in het bloedbeeld en in de urine en de postvaccinale exanthemen worden besproken.

Zoals bekend veroorzaakt de vaccinatie een infectieziekte, de vaccina of vaccinia, ook wel morbus postvaccinalis geheten. Beschrijvingen over de vaccinia bij volwassenen zijn schaars. Van Zwitserse militaire zijde is ons over 191 primovaccinaties bij recruten het volgende bekend. Op de 5e dag post vaccinationem (p.v.) meldden zich de eerste zieken. De beginverschijnselen waren over het algemeen: misselijkheid, hevige hoofdpijn, transpireren, duizeligheid, flauwvallen vooral bij het op wacht- en in de houding staan. Vervolgens braken, algemene pijnen bijvoorbeeld in de gewrichten, in nek of hals; dikwijls roodheid van de tonsillen, soms hardnekkige obstipatie. Koorts beginnend met 38-38,5° soms oplopend tot 40°. Het hoogtepunt van de reactie viel op de 9e-10e dag p.v. Men maakt de opmerking, dat een slechte, tochtige ligging van de recruten een duidelijk ongunstige invloed had op het beloop.

Zij die „kriegsgemäsz" gelegerd waren, waren langer ziek en toonden heftiger verschijnselen, dan de „kasernegemäsz" gelegerden.

QUARLES VAN UFFORD (1951 en 1952) vond bij 133 primair geënte mariniers:

62 maal hoofdpijn (waarvan 33 maal zonder koorts);
1 „ tremoren;
2 „ mictie- en defecatiestoornissen;
10 „ sufheid (in 3 gevallen zonder koorts);
2 „ somnolentie en
1 „ stupor.

Frappant was de hoofdpijn, waarvan hij zich afvraagt of deze niet als een verschijnsel van een (lichte) encefalitis zou moeten worden opgevat.

DUNLOP (1955) beschrijft onder 463 geslaagde inentingen (geen onderverdeling in primo- en revaccinaties) 5 maal duidelijke meningeale prikkelingsverschijnselen (geen nadere specificatie).

Als gewone symptomen na een primovaccinatie bij de volwassene beschouwt hij: koorts, hoofdpijn, rode keel, malaisegevoel, zwaar gevoel in de gevaccineerde arm; bovendien lichte voorbijgaande neurologische verschijnselen, zoals nekstijfheid, braken, onrust en sufheid. Deze laatste groep van symptomen zou verschijnen en verdwijnen met de koorts.

Hij neemt aan, dat direct na de vaccinatie het lichaam een grotere „stress" dan normaal te verwerken heeft, en berekent de periode van gemiddeld grootste „stress" als te liggen tussen de 5e en 12e dag p.v.

De ernst der vaccinatiereacties kon hij doen afnemen door het aantal (twee) schrapjes van 2 cm lengte te verminderen tot één van 1 cm, en door voor te schrijven, dat iedere voor de eerste maal gevaccineerde in aansluiting op zijn inenting, gedurende 3 weken slechts „lichte diensten" mocht verrichten.

Van een groep van 246 man werd van de 5e dag p.v. af tijdens bedrust, 4 maal daags de temperatuur rectaal opgenomen. Bij slechts 7% bleef deze onder de 37,5°. Bij 50% steeg deze tot boven de 39°. De hoogste temperatuur werd meestal gezien op de 8e dag p.v.

Baumann (1954) was in de gelegenheid in een hospitaal 49 patiënten [1]) te bestuderen, die onder verdenking van een postvaccinale encefalitis waren opgenomen op verschillende tijdstippen na de inenting. Hij werd getroffen door een zekere uniformiteit van de symptomen van patiënten met een vaccinatiereactie en van die met een encefalitis, zodat hij van een nosologische eenheid sprak: de morbus vaccinalis. Voor de gevallen, bij welke de interne symptomatologie overheerste tijdens het ziek zijn, kon met deze laatste naam worden volstaan. Wanneer het centrale zenuwstelsel (c.z.s.) „medereageerde" met symptomen als hoofdpijn, bewustzijnsbeperkingen, lichte nervositeit, zonder dat objectief prikkelings- of uitvalsverschijnselen waren te constateren, sprak hij van een encephalo*pathia* postvaccinalis. Eerst bij neurologische prikkelings- of uitvalsverschijnselen, dan wel bij duidelijke ontstekingsafwijkingen in het lumbaalvocht werd gesproken van encefalitis. In wezen zag Baumann dus, behalve in uitingsverschijnselen, geen verschil tussen de drie vormen.

Bij zijn 49 patiënten vond hij 7 maal levendige, 1 maal opgeheven peesreflexen, 8 maal stoornissen in het bewustzijn, 3 maal coma, 8 maal nekstijfheid, 5 maal een positieve Kernig, 3 maal een hyperesthesie van het lichaam, 4 maal fundusafwijkingen, 2 maal stoornissen in de hersenzenuwen, 10 maal nystagmus, 2 maal pathologische reflexen, 4 maal cloni en 1 maal pupilstoornissen.

Wij zijn het met Baumann eens, dat een differentiatie tussen dat wat hij een encephalopathia postvaccinalis noemt en een encephalitis postvaccinalis buitengewoon lastig kan zijn en misschien zelfs onmogelijk. Wij kunnen hem echter niet volgen, wanneer hij spreekt van een nosologische eenheid van de drie vormen. Dit impliceert een gemeenschappelijke oorzaak, het vacciniavirus. Het is nog nooit gelukt om met het vacciniavirus *alleen* bij proefdieren het histologische beeld van een postvaccinale encefalitis op te wekken. De vacciniavirus-encefalitis, zoals beschreven door de virologen en experimenteel-pathologen, heeft andere kenmerken. De encephalitis postvaccinalis (e.p.v.) van de mens geeft histologisch typische veranderingen, namelijk die van een demyeliniserende microglia-encefalitis (Ernst de Vries 1955, 1960).

---

[1]) Hieronder 7 gevallen van postvaccinale encefalitis door de „Kleine Encephalitis Commissie" als volgt ingedeeld: 4 rubriek I (2 sterfgevallen), 1 rubriek II, 2 rubriek III.

Ook vrijwel alle epidemiologische gegevens, pleiten tegen Baumann's opvatting. [1])

Wij beschikken zelf over enkele bruikbare verslagen over de symptomatologie van de vaccinia van de volwassene, door militaire garnizoensartsen opgesteld, naar aanleiding van de in hun garnizoen afgelegde controle-ziekenbezoeken in 1951, bij en masse voor de eerste maal gevaccineerde militairen.

*Garnizoen R.:*

Ziekmeldingen van 524 primovaccinanten. Vooropgesteld zij, dat in verreweg de meeste gevallen slechts 1 maal een controlebezoek werd gebracht, en dat niet speciaal naar neurologische symptomen werd gezocht, zodat de gevonden afwijkingen verre van volledig zijn. Genoteerd werden:
sufheid 4 maal,
collaps en bewusteloosheid 8 maal,
misselijkheid en braken 22 maal,
areflexie 7 maal,
pijn in nek of rug 26 maal,
oogsymptomen: lichte nystagmus 3 maal, ptosis 2 maal, strabismus convergens 1 maal, blikverlamming 1 maal.

In totaal werden 19 patiënten in het hospitaal opgenomen met verschijnselen van sufheid, lichte strabismus convergens, ptosis, pijn in de rug, licht positieve Kernig, „beginnende nekstijfheid", temperatuur boven de 40°.

Het verslag vermeldt dan: „Verschillende symptomen komen ook bij encefalitis voor en het was alleen aan het grote materiaal te danken, dat wij niet meer naar het hospitaal doorstuurden."

De neurologische afwijkingen bij de vaccinatiereactie werden blijkbaar geacht bij het ziektebeeld te behoren: „Driemaal werden wij opgebeld door een huisarts voor een encefalitis. Daar er hetzelfde beeld was als bij alle anderen, konden ze gerustgesteld worden." Alle gecontroleerde militairen hadden hevige hoofdpijn.

*Garnizoen H.:*

Meldde als klachten: ernstige hoofdpijn, duizeligheid (soms met visusklachten), misselijkheid, braken en algemene spierpijnlijkheid, ook van de nekmusculatuur.

*Garnizoen B.:*

Heftige hoofdpijnen, sufheid, braken, rugpijn, ongelijke en wisselende wijdte der pupillen.

Doordat in 1953 de „Wet Immunisatie Militairen" door het parlement werd aangenomen, kon de primovaccinatie tegen pokken voor de krijgsmacht verplicht worden gesteld. Hierdoor was de mogelijkheid geschapen

---

[1]) Zie ook NANNING, W. (1955) „Ingezonden". Ned. Mil. Gen. Tijdschrift **7**, 210.

de vaccinatiereactie [1]) zelf te bestuderen en de vroegere gegevens te verifiëren. Elke primovaccinant behoorde dagelijks door de arts van het militaire onderdeel te worden gezien, in een periode, aanvangende de 1e dag post vaccinationem tot de 18e dag. In deze periode moest minstens éénmaal daags van degenen, die niet in het hospitaal waren opgenomen, de temperatuur worden gemeten. Voor hen werden speciale koortslijsten ontworpen.

Enkele honderden van deze lijsten werden bestudeerd, evenals de ziektegeschiedenissen van hen, die naar de grote militaire hospitalen werden geevacueerd onder verdenking van e.p.v., maar bij wie uiteindelijk de diagnose vaccinia werd gesteld.

### *Het koortsbeloop*

Men kan tegen vrijwel al onze koortslijsten het bezwaar aanvoeren, dat de temperatuur slechts éénmaal per dag werd opgenomen. Wanneer men echter bepaalde bijzonderheden in de koortscurven telkens ziet terugkeren, mag men ons inziens hieraan desondanks waarde toekennen.

Zo vindt men in ongeveer 50 % (300 van de 628 lijsten) op de (2e) 3e-5e dag p.v. een, meest lichte, verhoging van de temperatuur, die gevolgd wordt door een daling. Vervolgens komt enkele dagen later een nieuwe verhoging (de „vaccinatiekoorts"), die meestal hoger is, doch ook lager kan zijn dan de eerste en zelfs kan ontbreken. Fraai komt dit tot uiting in de figuren 1 tot en met 6.
De enteling krijgt dan omstreeks de 9e-11e dag zijn normale temperatuur weer en lijkt hersteld.

In sommige gevallen komt er voor de derde maal een verhoging; de man voelt zich dan opnieuw ziek. Deze derde top nu, mits niet berustend op een angina bijvoorbeeld, hebben wij leren kennen *als een typisch verschijnsel van een beginnende complicatie van het c.z.s.* Het verschijnsel is *inderdaad* zó karakteristiek, dat men alleen al hieraan met een aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid de diagnose kan stellen, zelfs zonder de patiënt te hebben gezien.

Bij 22 encefalitispatiënten van land-, zee- en luchtmacht troffen wij dit verschijnsel in 14 gevallen aan, 1 maal bleef de patiënt koortsvrij, terwijl de neurologische verschijnselen zich ontwikkelden; in 1 geval was het temperatuursbeloop niet nauwkeurig aangetekend, en in de resterende 6 traden de symptomen van het c.z.s. direct op in aansluiting aan de vaccinatiekoorts.

Bij 14 gevallen onder burgers troffen wij 9 maal het „interval" aan;

---

[1]) Bij de vaccinatie wordt de volgende techniek gevolgd: Twee krasjes van maximaal 5 mm lengte te zetten door de op de huid gelegde druppel pokstof heen met een vaccinostyle. De lymfe wordt in de krasjes gewreven, die op minstens 2 cm afstand van elkaar zijn aangebracht in de streek van de linker m. deltoideus. De huid wordt vooraf niet gedesinfecteerd. De vaccinatieplek wordt afgedekt door een strookje hansaplast.

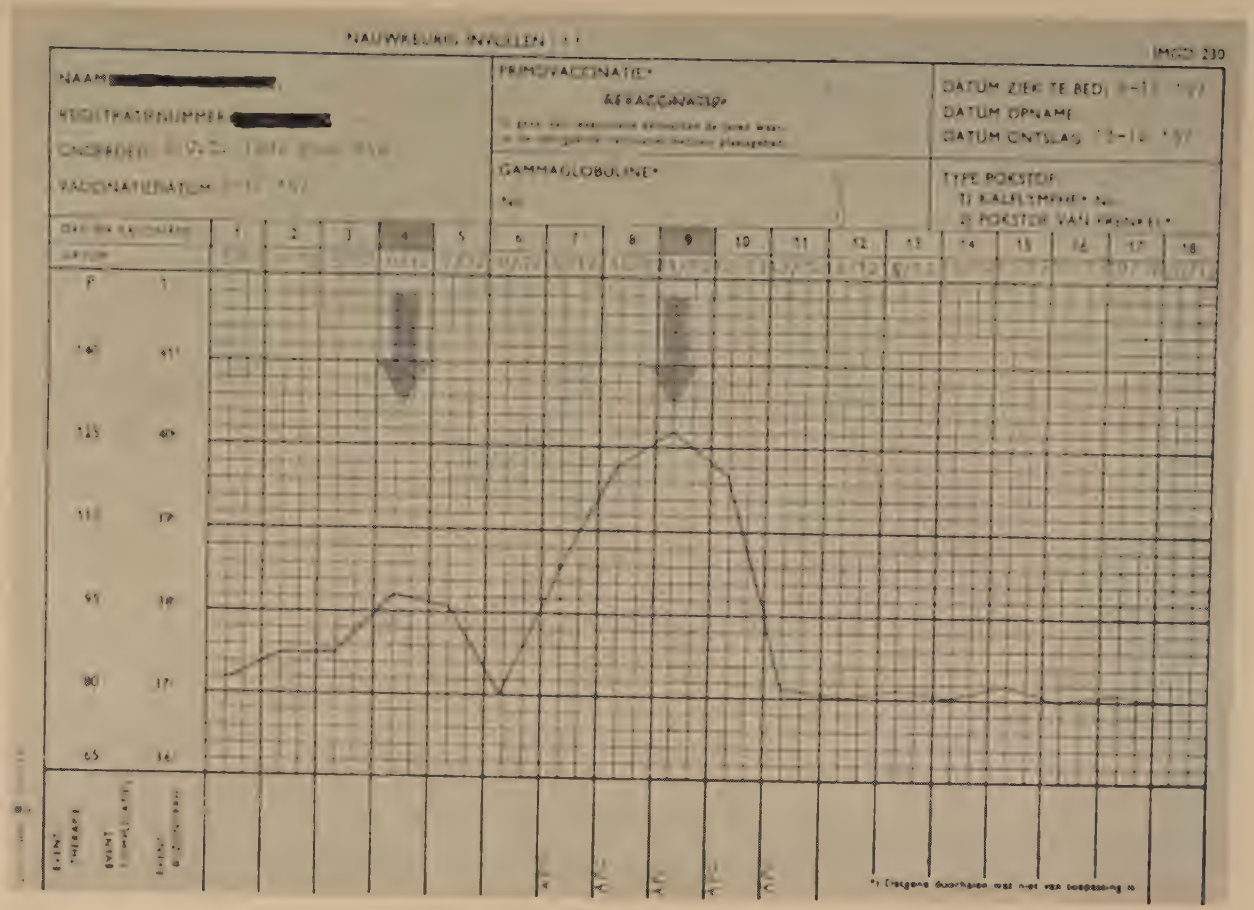

NAAM [redacted]
REGISTRATIENUMMER [redacted]
PRIMOVACCINATIE*
REVACCINATIE*
GAMMAGLOBULINE*
DATUM ZIEK TE BED
DATUM OPNAME
DATUM ONTSLAG
TYPE POKSTOF
1) KALFLYMPHE*
2) POKSTOF VAN PRENKEL*
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
140
125
110
95
80
65
*) Diegene doorhalen wat niet van toepassing is

Fig. 1

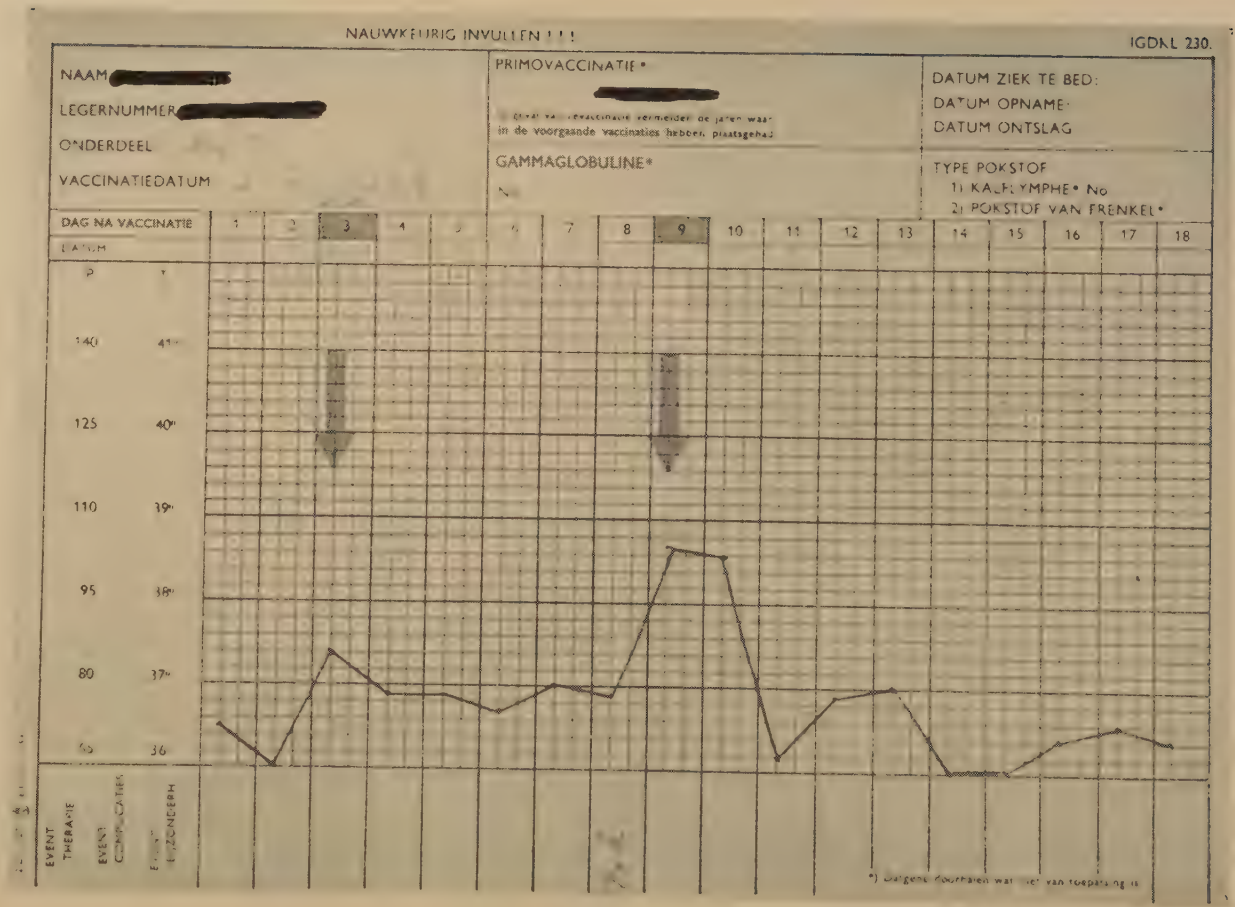

NAUWKEURIG INVULLEN ! ! !
IGDKL 230.
NAAM
LEGERNUMMER
ONDERDEEL
VACCINATIEDATUM
PRIMOVACCINATIE*
GAMMAGLOBULINE*
DATUM ZIEK TE BED:
DATUM OPNAME:
DATUM ONTSLAG
TYPE POKSTOF
1) KALFLYMPHE* No
2) POKSTOF VAN FRENKEL*
DAG NA VACCINATIE
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
140 41°
125 40°
110 39°
95 38°
80 37°
36
EVENT THERAPIE
EVENT COMPLICATIES
EVENT BIJZONDERH

Fig. 2

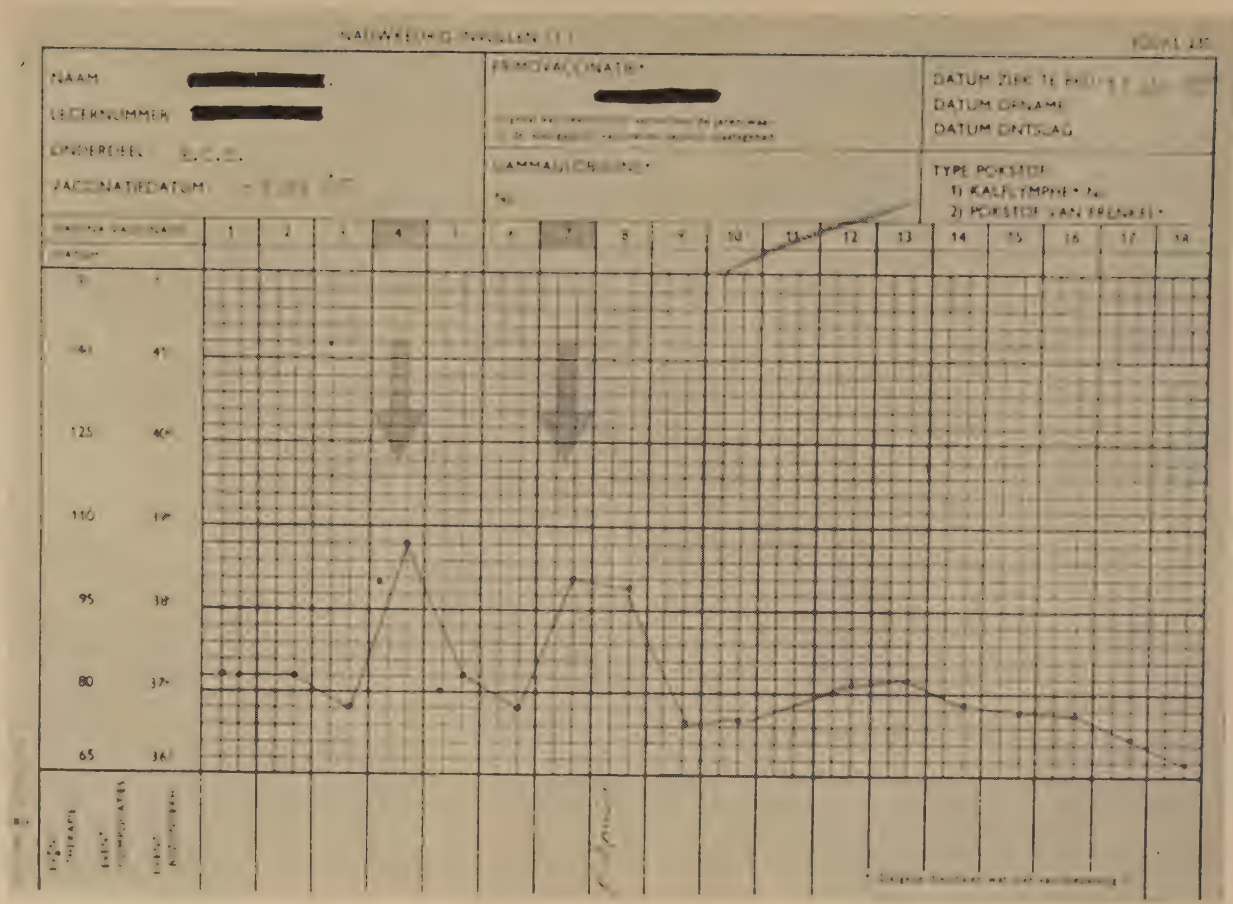

NAAM
LEGERNUMMER
ONDERDEEL
VACCINATIEDATUM
PRIMOVACCINATIE
DATUM ZIEK TE
DATUM OPNAME
DATUM ONTSLAG
TYPE POKSTOF
1) KALFLYMPHE
2) POKSTOF VAN FRENKEL
1
2
4
8
10
11
12
13
14
15
16
17
18
125
110
95
80
65
38
37
36

Fig. 3

NAUWKEURIG INVULLEN ! ! ! IMGD 230

NAAM [redacted]

REGISTRATIENUMMER [redacted]

ONDERDEEL

VACCINATIEDATUM

PRIMOVACCINATIE*

REVACCINATIE*

In geval van revaccinatie vermelden de jaren waarin de voorgaande vaccinaties hebben plaatsgehad.

GAMMAGLOBULINE*

No

DATUM ZIEK TE BED

DATUM OPNAME

DATUM ONTSLAG

TYPE POKSTOF

1) KALFLYMPHE* No

2) POKSTOF VAN FRENKEL*

| DAG NA VACCINATIE | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DATUM | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

P T

140 41°

125 40°

110 39°

95 38°

80 37°

65 36°

EVENT THERAPIE

EVENT COMPLICATIES

EVENT BIJZONDERH

*) Dergelijke doorhalen was niet van toepassing is.

Fig. 4

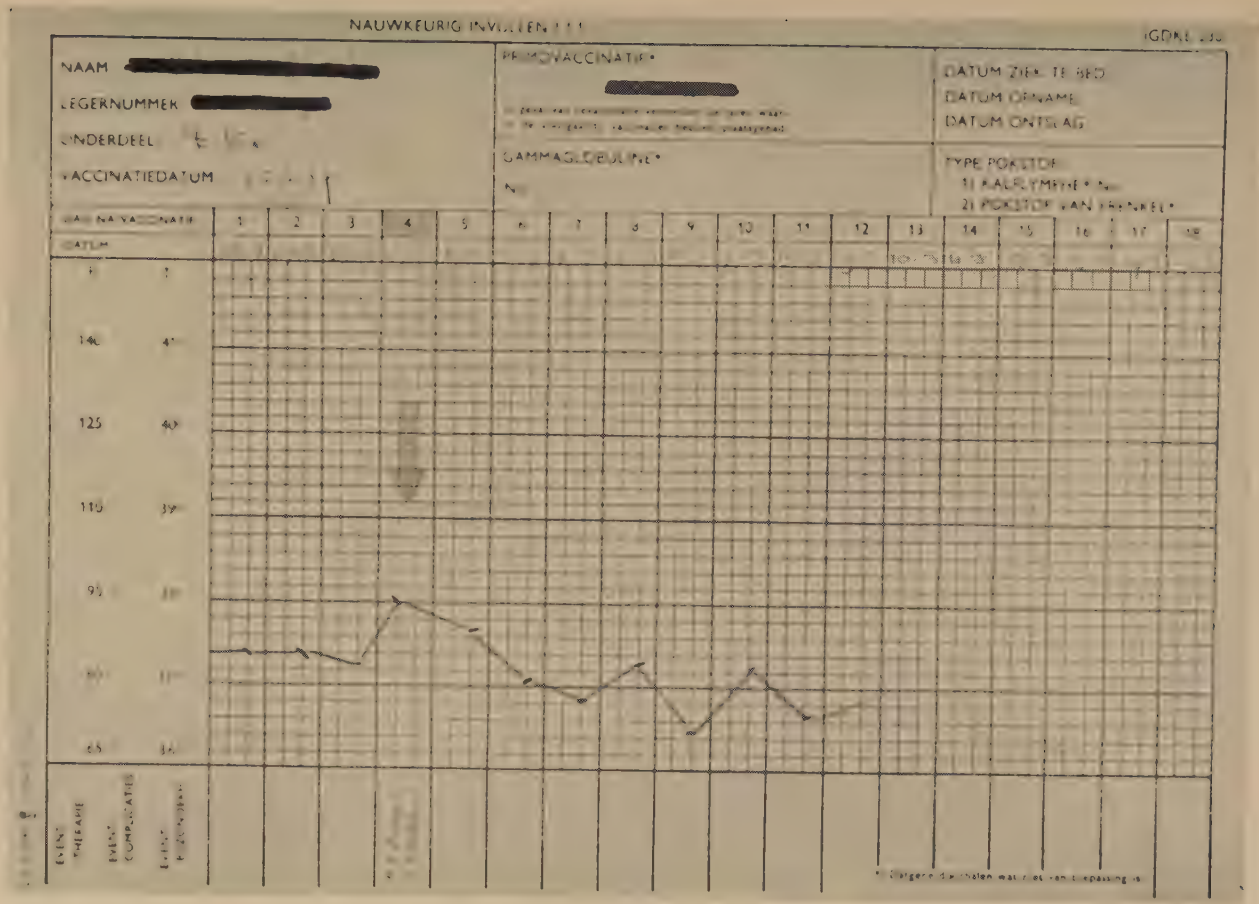

NAUWKEURIG INVULLEN
NAAM
LEGERNUMMER
ONDERDEEL
VACCINATIEDATUM
PRIMOVACCINATIE
GAMMAGLOBULINE
DATUM ZIEK TE BED
DATUM OPNAME
DATUM ONTSLAG
TYPE POKSTOF
1) KALFLYMFE
2) POKSTOF VAN FRANKEL
DAG NA VACCINATIE
DATUM
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
140
125
110
95
65
EVENT THERAPIE
EVENT COMPLICATIES

Fig. 5

NAUWKEURIG INVULLEN ! ! !

IGDKL 230.

NAAM: [redacted]

LEGERNUMMER: [redacted]

ONDERDEEL: K.C.T.

VACCINATIEDATUM: [illegible]

PRIMOVACCINATIE* [redacted]

In geval van revaccinatie vermelden de jaren waarin de voorgaande vaccinaties hebben plaatsgehad.

GAMMAGLOBULINE* [illegible]

No.

DATUM ZIEK TE BED.

DATUM OPNAME:

DATUM ONTSLAG.

TYPE POKSTOF:

1) KALFLYMPHE* No

2) POKSTOF VAN FRENKEL*

| DAG NA VACCINATIE | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DATUM | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

P T

140 41°

125 40°

110 39°

95 38°

80 37°

65 36°

EVENT. THERAPIE

EVENT. COMPLICATIES

EVENT. BIJZONDERH

*) Datgene doorhalen wat niet van toepassing is.

Fig. 6

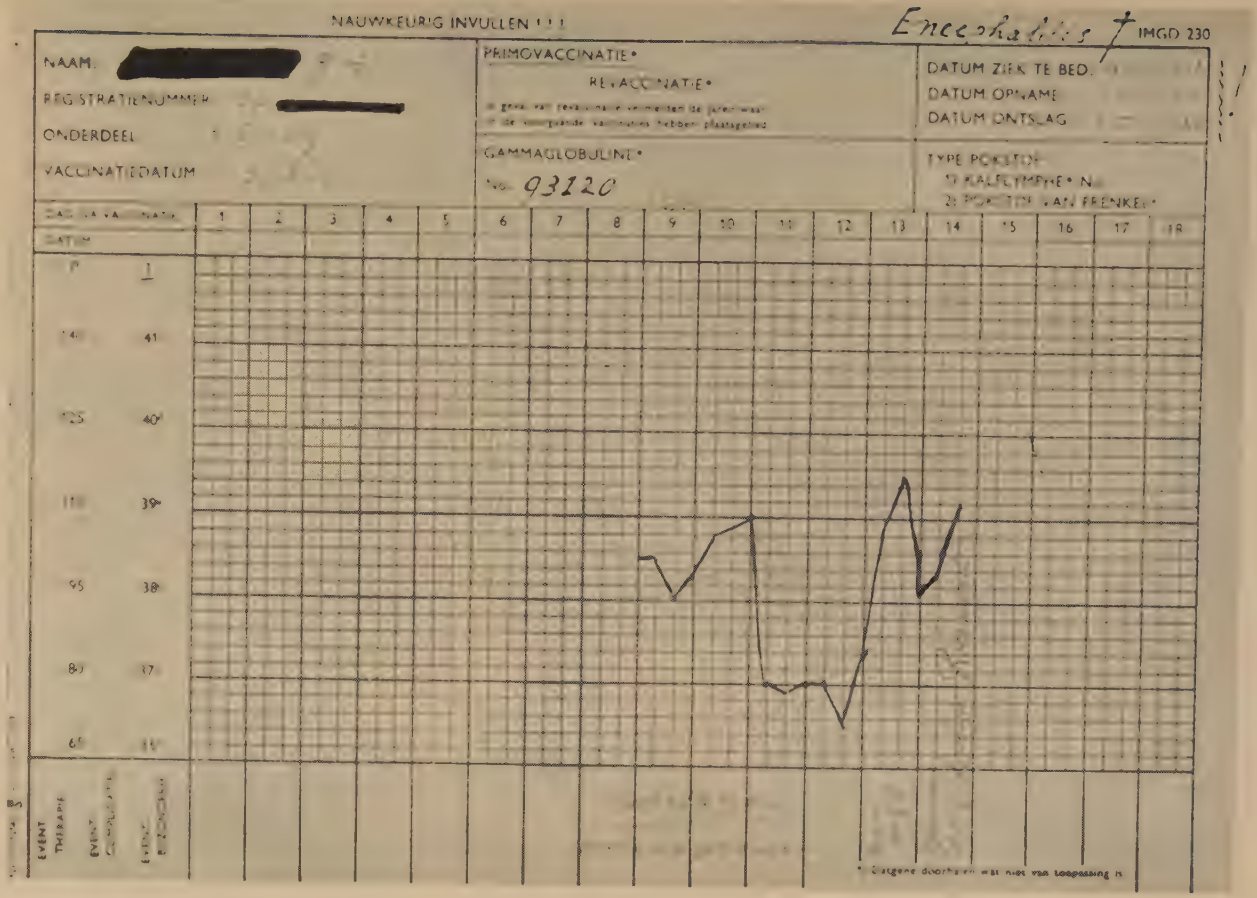

NAUWKEURIG INVULLEN ! ! !
Encephalitis
IMGD 230
NAAM: [redacted]
REGISTRATIENUMMER [redacted]
ONDERDEEL
VACCINATIEDATUM
PRIMOVACCINATIE*
REVACCINATIE*
GAMMAGLOBULINE*
No. 93120
DATUM ZIEK TE BED.
DATUM OPNAME
DATUM ONTSLAG
TYPE POKSTOF
1) KALFLYMPHE* No.
2) POKSTOF VAN FRENKEL*
DATUM
1
41
40
39
38
37
EVENT THERAPIE
EVENT COMPLICATIE
EVENT BIJZONDERH
* Datgene doorhalen wat niet van toepassing is

Fig. 7

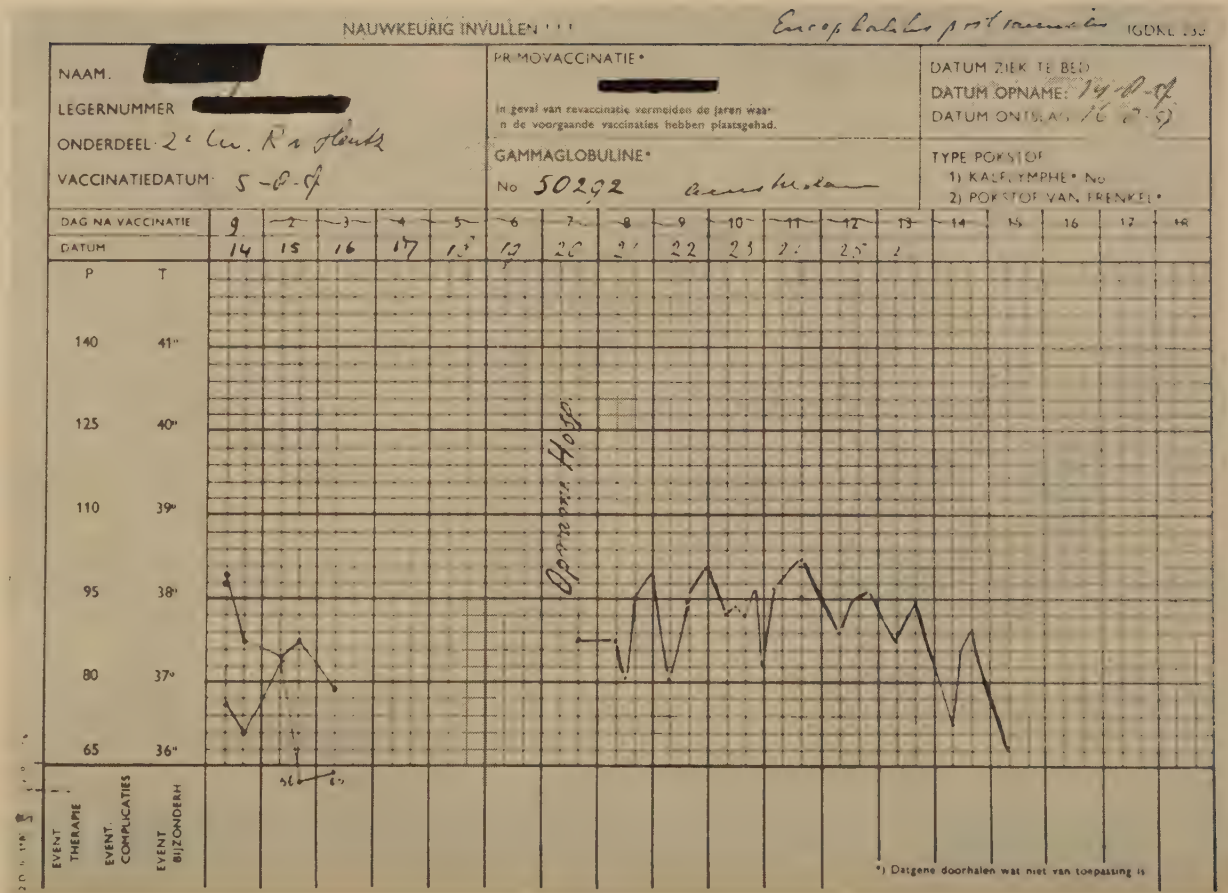

NAUWKEURIG INVULLEN
NAAM.
LEGERNUMMER
ONDERDEEL
VACCINATIEDATUM
PRIMOVACCINATIE
GAMMAGLOBULINE
No 50292
DATUM ZIEK TE BED
DATUM OPNAME
DATUM ONTSLAG
TYPE POKSTOF
1) KALFLYMPHE
2) POKSTOF VAN FRENKEL
DAG NA VACCINATIE
DATUM
P
T
140
41°
125
40°
110
39°
95
38°
80
37°
65
36°
EVENT THERAPIE
EVENT COMPLICATIES
EVENT BIJZONDERH
*) Datgene doorhalen wat niet van toepassing is

Fig. 8

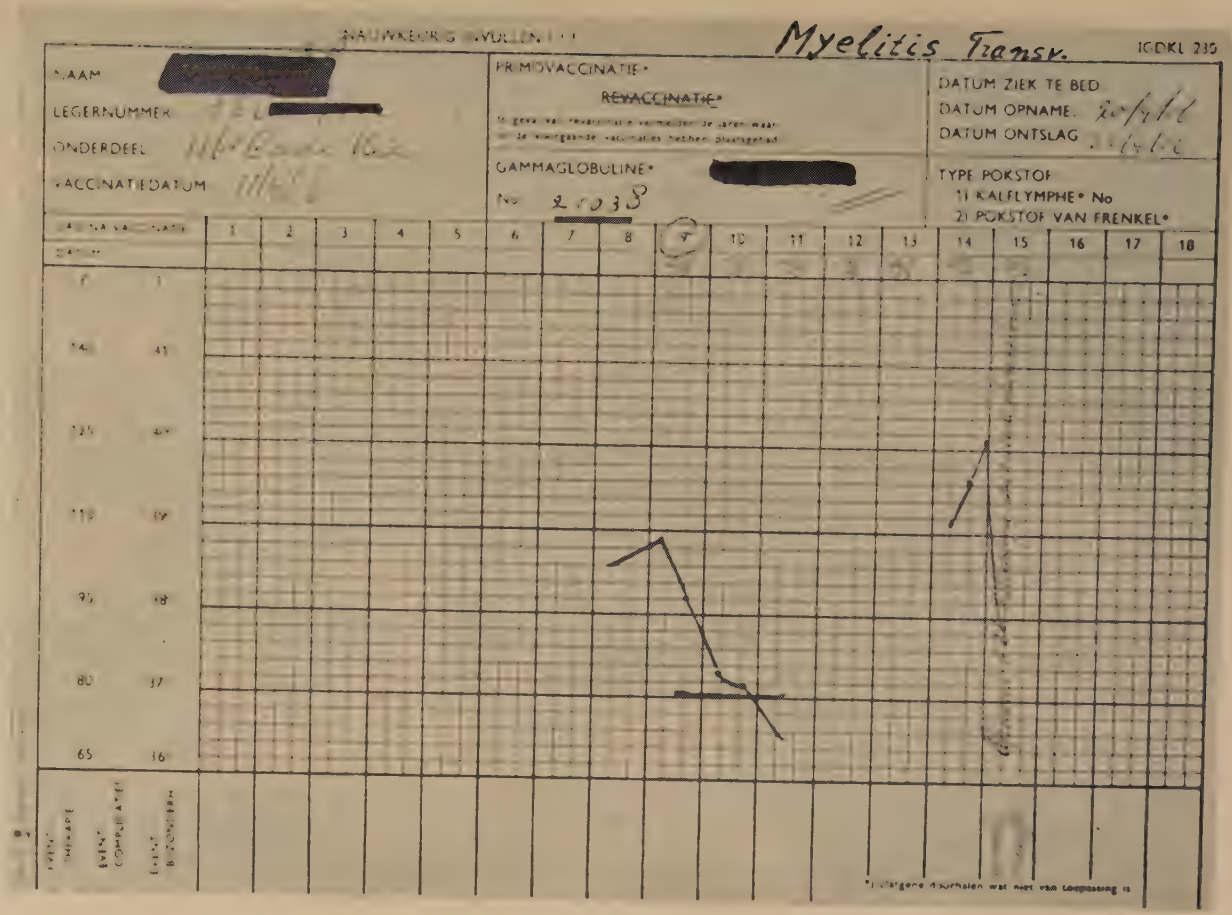

Myelitis Transv.
ICDKL 230
NAAM
LEGERNUMMER
ONDERDEEL
VACCINATIEDATUM
PRIMOVACCINATIE*
REVACCINATIE*
GAMMAGLOBULINE*
No 2 0 3 8
DATUM ZIEK TE BED
DATUM OPNAME
DATUM ONTSLAG
TYPE POKSTOF
1) KALFLYMPHE* No
2) POKSTOF VAN FRENKEL*
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
140 41
125 40
110 39
95 38
80 37
65 36

Fig. 9

NAUWKEURIG INVULLEN ! ! ! *Encephalo-myelo-neuritis* IGDKL 230.

NAAM: [redacted]

LEGERNUMMER: [redacted]

ONDERDEEL: A - eok

VACCINATIEDATUM: 7-II-58

PRIMOVACCINATIE*

~~REVACCINATIE*~~

In geval van revaccinatie vermelden de jaren waarin de voorgaande vaccinaties hebben plaatsgehad

GAMMAGLOBULINE*

No. 66330

DATUM ZIEK TE BED.

DATUM OPNAME

DATUM ONTSLAG

TYPE POKSTOF:

1) KALFLYMPHE* No

2) POKSTOF VAN FRENKEL*

| DAG NA VACCINATIE | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DATUM | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P / T | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 140 / 41° | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 125 / 40° | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 110 / 39° | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 95 / 38° | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 80 / 37° | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 65 / 36° | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EVENT. THERAPIE | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EVENT COMPLICATIES | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EVENT BIJZONDERH | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Ziekenhuis

HOSPITAAL

*) Datgene doorhalen wat niet van toepassing is.

Fig. 10

2 maal waren de gegevens onvoldoende en 3 maal traden de symptomen op in aansluiting aan de vaccinatiereactie.

In het Nederlandse Encephalitisrapport (beschrijving van kleuters!) wordt een periode van schijnbaar herstel na de vaccinatiereactie beschreven in ongeveer $^1/_3$ van de gevallen.

Zoals wij later zullen zien, komt deze periode van schijnbaar herstel voornamelijk bij ouderen voor, doordat de incubatietijd van de e.p.v. bij hen langer is dan bij het kind.

Ter illustratie dienen de figuren 7 tot en met 10, waarop respectievelijk de curven staan afgebeeld van een patiënt met een typische zware postvaccinale encefalitis, overleden in coma (figuur 7), een patiënt met een licht verlopende encefalitis (figuur 8), een geval van een myelitis transversa (figuur 9) en ten slotte een patiënt met een encefalo-myelo-neuritis (figuur 10).

Dunlop (1955) miste de eerste koortstop, doordat hij de temperatuur bij zijn manschappen eerst van de vijfde dag p.v. af liet opnemen.

De enige ons bekende beschrijving van het dagelijkse beloop van de temperatuur na een primovaccinatie bij volwassenen, vonden wij in het Engelse Encefalitisrapport van de Commissie Rolleston (1928). Zesentwintig mannen van 18-21 jaar werden voor de eerste maal gevaccineerd (met 4 krasjes) en kregen daarna „complete rest". Viermaal daags werd de temperatuur gemeten. De commissie beschrijft nu juist „a definite fall" van de temperatuur van de 2e-4e dag p.v. af. Daarna begint een stijging. Wij zagen een lichte daling in de eerste dagen ook wel eens optreden, een daling, die dan echter in een stijging overging omstreeks de vierde dag. Het is niet onmogelijk, dat het verschil in het temperatuursbeloop tussen de Engelse en Nederlandse gevallen wordt veroorzaakt door de „complete rest" van deze 26 jonge mannen. Onze militairen verrichtten lichte werkzaamheden; bovendien was de vaccinatietechniek verschillend.

Het door ons beschreven temperatuursbeloop zouden wij kunnen vergelijken met de koortstypen, vroeger beschreven naar aanleiding van dagelijkse waarneming bij zuigelingen en kleuters (niet „at complete rest").

Zo citeert bijvoorbeeld Von Pirquet (1907) Sobotka, die het verloop in 4 fasen indeelt:

| | |
|---|---|
| fase één | omvat de eerste 2-3 dagen: geen koorts; |
| „ twee | begint dikwijls met een „markiertes Fieber" op de 3e-4e dag en wordt daarna gekenmerkt door een remitterende temperatuur; |
| „ drie | omvat de 8e-9e dag, de dagen van de hoogste koorts; |
| „ vier | omvat de dagen met daling van de temperatuur. |

De door ons waargenomen temperatuursverhoging nu op de 3e-5e dag zou kunnen overeenkomen met de 2e fase van Sobotka. Nog zij medegedeeld, dat deze zijn waarnemingen deed bij kinderen in de leeftijd van 4 maanden tot 5 jaar.

TABEL 1.

*Vergelijking van het tijdstip van de hoogste koorts na de primovaccinatie, bij gebruik van twee verschillende vaccines*

TABLE 1.

*Comparison of the day of the highest fever following the primary vaccination, for two different vaccines*

| Garnizoen R.: Onderdeel K.L. I.<br>Vaccinatiedatum: 3-1-1957.<br>Vaccin no. 5624 (Rijks Instituut voor de Volksgezondheid (R.I.V.)).<br>Garrison R.: Unit K.L. I.<br>Date of vaccination: 3-1-1957.<br>Vaccine no. 5624 (National Institute for Public Health (R.I.V.)). | | | Idem.<br>2-12-1957.<br>Vaccin Frenkel.<br><br>Idem.<br>2.12.1957.<br>Vaccine: Frenkel. | |
|---|---|---|---|---|
| 1e dag<br>1st day | 1 | 0,5 % | 2 | 1,3 % |
| 2e dag<br>2nd day | 1 | 0,5 % | 1 | 0,6 % |
| 3e dag<br>3rd day | 1 | 0,5 % | — | — |
| 4e dag<br>4th day | 9 | 4,4 % | 4 | 2,6 % |
| 5e dag<br>5th day | 5 | 2,4 % | 8 | 5,3 % |
| 6e dag<br>6th day | 6 | 3,0 % | 3 | 2,0 % |
| 7e dag<br>7th day | 23 | 11,2 % | 8 | 5,3 % |
| 8e dag<br>8th day | 78 | 38,2 % | 39 | 26,0 % |
| 9e dag<br>9th day | 36 | 17,6 % | 50 | 33,3 % |
| 10e dag<br>10th day | 8 | 3,9 % | 14 | 9,3 % |
| 11e dag<br>11th day | 3 | 1,5 % | 5 | 3,3 % |
| 12e dag<br>12th day | 2 | 1,0 % | — | — |
| 13e dag<br>13th day | 0 | 0 | 1 | 0,6 % |
| Geen koorts<br>No fever | 31 | 15,1 % | 15 | 10,0 % |
| Totaal<br>Total | 204 | | Totaal<br>Total 150 | |

KAISER (1949) onderscheidt eveneens 4 fasen (waarnemingen bij kinderen). In de eerste 2-3 dagen kan koorts optreden, de zogenaamde initiaalkoorts. De 2e fase van de 4e-7e dag toont lichte temperatuurschommelingen. Vervolgens krijgt men dan de remitterende koorts tot 39° en hoger, waarna daling van de temperatuur.

Nog een andere bijzonderheid, waarvan een voorbeeld zal worden gegeven in tabel 1, kan men uit onze koortslijsten halen, wanneer men de frequentie nagaat, waarop een bepaalde dag in de postvaccinale periode voorkomt, als die, waarop de hoogste temperatuur wordt gemeten. Van koorts wordt gesproken bij temperaturen boven de 37,5°.

Militairen uit hetzelfde garnizoen werden, zij het op diverse data, met verschillende pokstoffen ingeënt. De pokstof-Frenkel (voormalig Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut Amsterdam) was minder potent dan die, geleverd door het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Utrecht. Men ziet duidelijk, dat bij gebruik van de Frenkel-pokstof het tijdstip van hoogste temperatuur opgeschoven is, hier één dag. Dit verschijnsel zien wij regelmatig bij gebruik van minder potent vaccin; het is mooi te demonstreren, wanneer de ene helft van een onderdeel met „sterk", de andere helft met „zwak" vaccin wordt geënt! (Zie ook HUISMAN, 1959.) Toen wij eens bij vergissing met een reeds lang verlopen vaccin inentten, kwamen de dagen met de hoogste koorts zelfs nog later. Wij zagen deze zelfs op de 15e dag!

Wij bevestigen met deze mededeling slechts de waarneming van NOURNEY bij kinderen in 1881, door VON PIRQUET geciteerd en bevestigd (VON PIRQUET 1907) en die van het Engelse *Committee on vaccination* (1932). Hetzelfde gebeurt blijkbaar, wanneer ingeënt wordt met het door G. RAMON et al. (1949) door middel van formaline verzwakte vaccine-virus. Dit „vaccin formolé" wordt in Frankrijk speciaal gebruikt voor oudere personen, die een primovaccinatie moeten ondergaan (RAMON J. 1951). Volgens FASQUELLE (1954) verschijnt de vaccinia-pustel dan niet voor de *15e of 16e dag*.

Lichaamsinspanning zou de vaccinatiereactie eerder doen optreden (VON PIRQUET 1907, *Vaccination Report of the Committee* 1928). Wij hebben dit bij onze militairen niet kunnen nagaan, aangezien voor hen in een postvaccinale periode van 18 dagen lichaamsinspanning ten strengste verboden is.

Bij het later optreden van de vaccinatiereactie zien wij ook de eerste koortstop later verschijnen. Dit blijkt mooi uit de temperatuurscurven afgebeeld in figuur 11 en 12.

Wij vermelden deze bijzonderheden, omdat het niet onmogelijk is, dat door het „verschuiven van de reactie" misschien de incubatietijd van de e.p.v. verlengd c.q. verkort zou worden, hetgeen de te treffen profylactische maatregelen zou kunnen beïnvloeden.

De hoogste temperatuur valt het meest tussen de 7e en 11e dag, zoals uit tabel 2 blijkt, het resultaat van de bewerking van 628 koortslijsten.

TABEL 2.

*Tijdstip waarop de hoogste koorts werd genoteerd bij 628 primovaccinaties*

TABLE 2.

*Date on which the highest fever was recorded for 628 primary vaccinations*

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1e dag | 4 maal | 1st day | 4 times |
| 2e „ | 2 „ | 2nd day | 2 „ |
| 3e „ | 2 „ | 3rd „ | 2 „ |
| 4e „ | 17 „ | 4th „ | 17 „ |
| 5e „ | 22 „ | 5th „ | 22 „ |
| 6e „ | 16 „ | 6th „ | 16 „ |
| 7e „ | 73 „ | 7th „ | 73 „ |
| 8e „ | 222 „ | 8th „ | 222 „ |
| 9e „ | 137 „ | 9th „ | 137 „ |
| 10e „ | 46 „ | 10th „ | 46 „ |
| 11e „ | 10 „ | 11th „ | 10 „ |
| 12e „ | 2 „ | 12th „ | 2 „ |
| 13e „ | 1 „ | 13th „ | 1 time |
| Geen koorts | 74 „ | No fever | 74 times |

Als hoogste temperatuur werd genoteerd 41 °C.
The highest temperature recorded was 41 °C.

*Enkele ervaringen over de kliniek van de vaccinatie-reactie*

Zoals gezegd is bij leger en luchtmacht een nauwkeurige observatie van de militair die een primovaccinatie heeft ondergaan voorgeschreven. Wij zijn daardoor precies op de hoogte hoe hij onder de leefregel — voorgeschreven door de zogenaamde Commissie Art. 3.2 Wet Immunisatie Militairen (zie hoofdstuk Profylaxe) — welke gericht is op het voorkómen van lichamelijke en geestelijke inspanning, reageert. Daarnaast beschikken wij slechts over enkele waarnemingen bij burgers, „vogels van diverse pluimage".

Enkele dagen na de enting gaan de gevaccineerden zich onprettig voelen, sommigen zijn wat warm en rillerig. Deze malaiseverschijnselen verergeren en bereiken omstreeks de 7e-8e dag hun maximum. Er is dan (soms zeer hoge) koorts, hoofdpijn (soms zeer hevig) en dikwijls zijn er pijnen in diverse spieren, ook in de nek, enkele keren in de buik. Vaak bestaan er slikklachten. Er kan onrust zijn met slapeloosheid, doch er kan ook juist een zekere sufheid of slaperigheid optreden. Enkelen klagen over duizeligheid en collaberen, bijvoorbeeld wanneer zij hun bed uitkomen; misselijkheid en braken kunnen ook voorkomen. Het gezicht kan rood, opgeblazen zijn; de conjunctivae zijn soms wat geïnjiceerd.

De patiënten kunnen een zwaar zieke indruk maken. De toestand lijkt alarmerend, wanneer de verschijnselen zich snel ontwikkelen en de temperatuur betrekkelijk laag blijft, bijvoorbeeld 38,5°.

Na enkele dagen (1-3) zakt de temperatuur kritisch of lytisch, en voelt

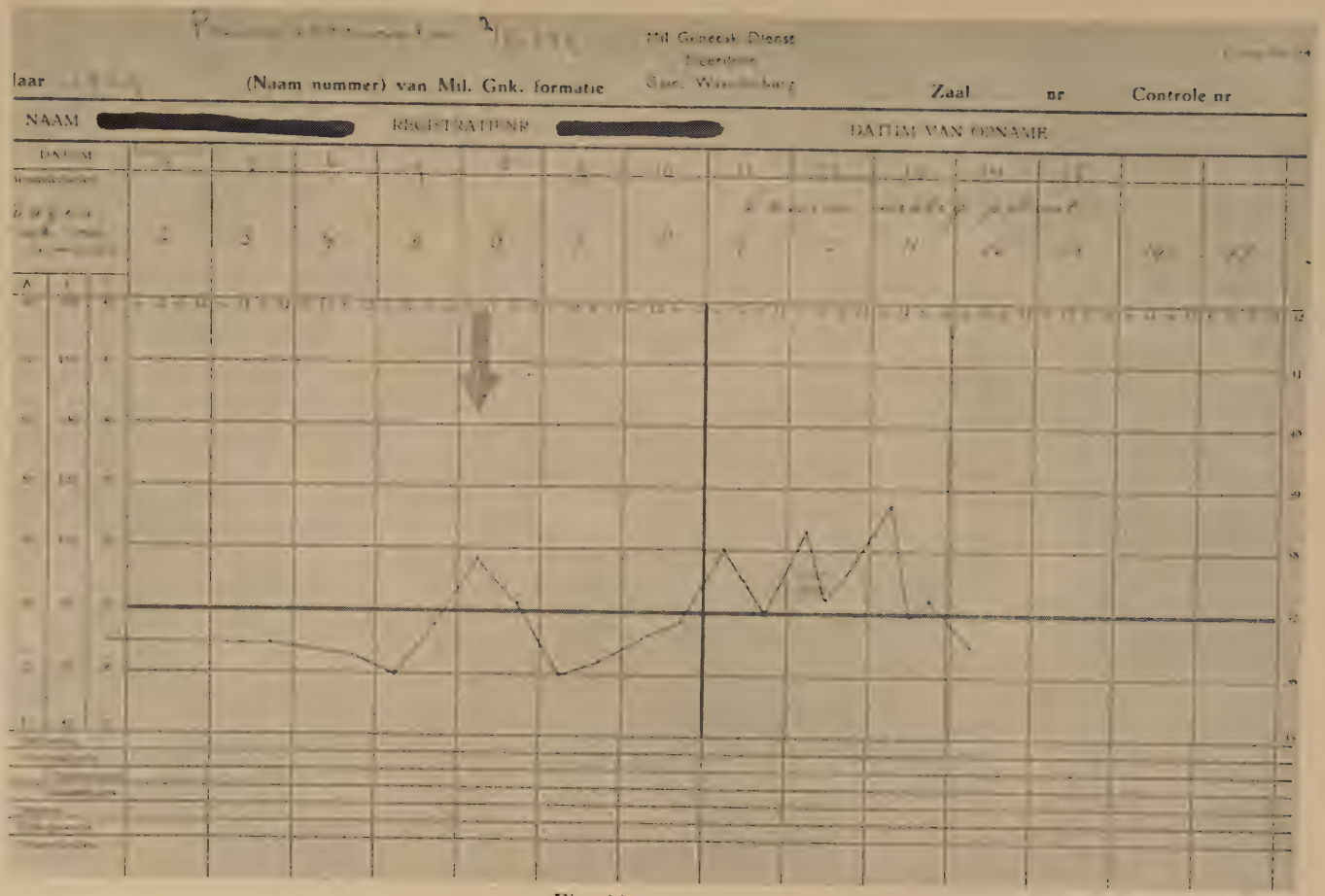

Mil Geneesk Dienst
laar
(Naam nummer) van Mil. Gnk. formatie
Zaal
nr
Controle nr
NAAM
REGISTRATIENR
DATUM VAN OPNAME
DATUM

Fig. 11

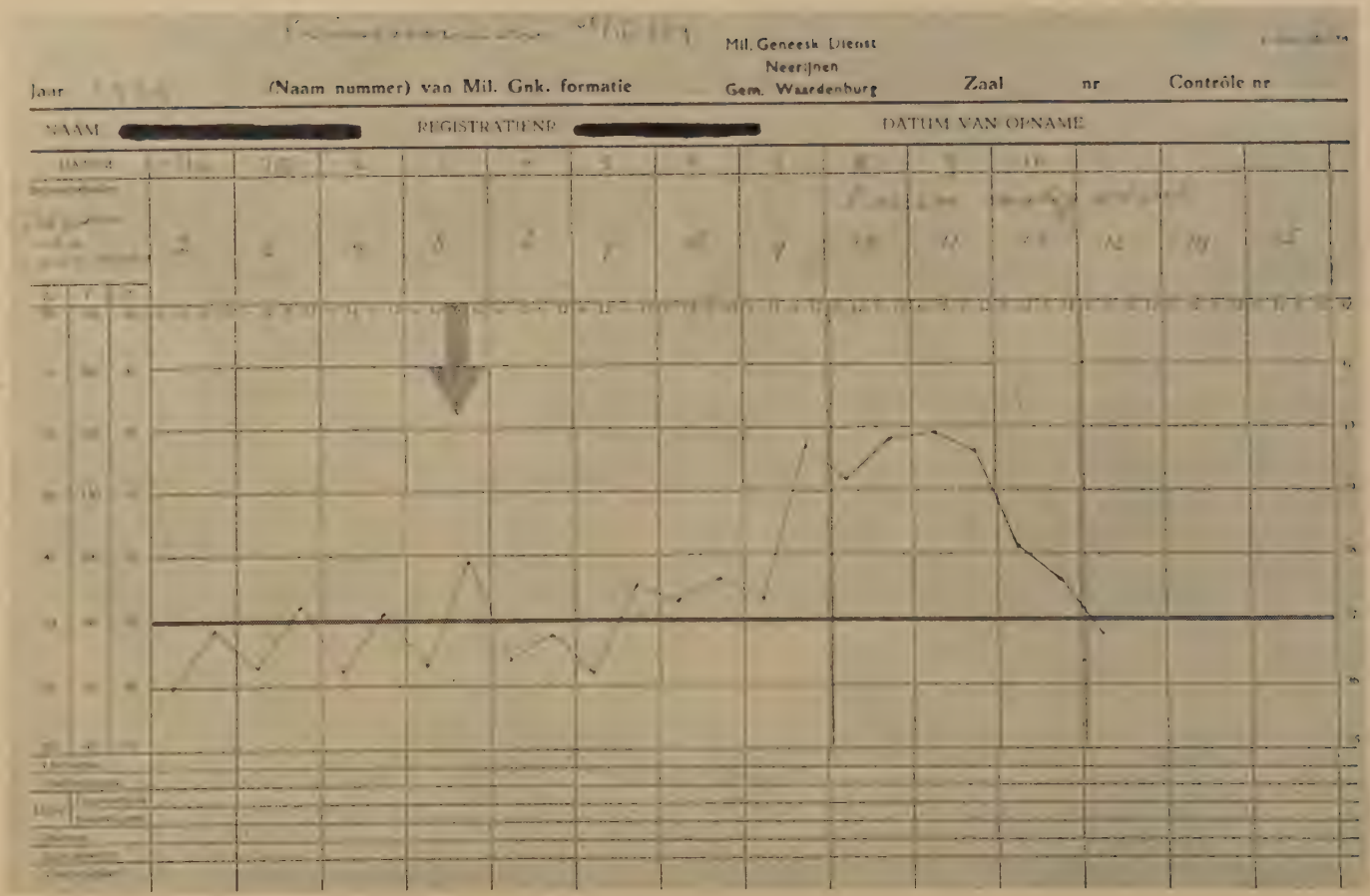

Mil. Geneesk. Dienst
Neerijnen
Gem. Waardenburg
Jaar
(Naam nummer) van Mil. Gnk. formatie
Zaal
nr
Controle nr
NAAM
REGISTRATIENR
DATUM VAN OPNAME

Fig. 12

de patiënt zich weer best. Onze ervaring was dat de reconvalescentie slechts kort duurt.

Het hier beschrevene is het beloop van de „ongecompliceerde" vaccinatiereactie, de vaccinia. Naast deze verschijnselen kunnen zich echter neurologische symptomen voordoen, die BAUMANN als het gevolg van een encephalopathia postvaccinalis ziet. Daar dit alles zich na een pokkenvaccinatie afspeelt, valt ras het oordeel: encephalitis postvaccinalis. Dikwijls moet echter het liquor-onderzoek, ja soms zelfs een elektro-encefalogram uitsluitsel geven.

Het beeld kan nog bonter worden, daar de infectieus-toxische noxe, door de enting veroorzaakt, ook een reactie in de richting van de minste weerstand (JELGERSMA) kan opwekken. Zo worden door deze reacties uit de groep van de uit de burgermaatschappij geselecteerde jonge mannen, die de militaire dienst zijn ingegaan, alsnog diverse „rara aves" gehaald. Deze worden naar aanleiding van hun abnormaal reageren op een primovaccinatie opnieuw aan een keuring onderworpen en dikwijls voor de verdere militaire dienst ongeschikt verklaard onder diagnosen, zoals bijvoorbeeld degeneratieve psychopathie, hysterische persoonlijkheid, latente epilepsie.

Bij de bestudering van 69 ziektegeschiedenissen van personen opgenomen onder verdenking van een encephalitis postvaccinalis, doch bij wie de diagnose op een vaccinatie-reactie was gesteld, vonden wij genoteerd:

| | | |
|---|---|---|
| meningeale prikkeling zonder verdere specificatie der symptomen | 3 | maal |
| meningismus zonder verdere specificatie der symptomen | 2 | „ |
| nekstijfheid | 13 | „ |
| positieve Kernig | 7 | „ |
| lage reflexen | 5 | „ |
| areflexie | 4 | „ |
| hyperreflexie | 4 | „ |
| patellair clonus | 1 | „ |
| verschil tussen reflexen links en rechts waarbij aan één kant één of meer reflexen kunnen zijn opgeheven | 10 | „ |
| mictiestoornissen (incontinentie) | 3 | „ |

De volgende bewustzijnsstoornissen:

| | | |
|---|---|---|
| sufheid | 10 | maal |
| somnolentie | 2 | „ |
| sopor | 1 | „ |
| „bewustzijnsverlies" | 3 | „ |
| coma | 2 | „ |

De volgende oogstoornissen:

| | | |
|---|---|---|
| wazig zien | 1 | maal |
| conjugation dévié | 1 | ,, |
| dubbelbeelden | 3 | ,, |
| nystagmus | 2 | ,, |
| pupillen wisselend van grootte | 1 | ,, |

Als gevoelsstoornissen in het gehele lichaam of in één of meer extremiteiten:

| | | |
|---|---|---|
| hyperesthesie | 1 | maal |
| hypesthesie | 1 | ,, |
| paresthesie | 4 | ,, |

Als psychiatrische symptomen:

| | | |
|---|---|---|
| apathie | 3 | maal |
| negativisme | 1 | ,, |
| ,,schizoid beeld" | 1 | ,, |
| ,,degenerative Schub" | 1 | ,, |
| angsttoestand | 2 | ,, |
| hysterisch insult | 4 | ,, |
| syndroom van Ganser | 1 | ,, |
| ,,psychogene schemertoestand" | 1 | ,, |
| ,,psychogene reactie" | 1 | ,, |
| hysterische afonie | 1 | ,, |
| katatonie | 2 | ,, |
| delier | 13 | ,, |

En verder nog:

| | | | |
|---|---|---|---|
| trekkingen in armen en benen | 2 | maal | |
| ,,fasciculaire contracties" | 1 | ,, | |
| epileptiforme insulten | 3 | ,, | |
| parese linker arm en been | 1 | ,, | (waarschijnlijk hysterisch) |
| parese benen | 1 | ,, | |
| ataxie van armen en benen | 1 | ,, | |
| spasmen in armen en (of) benen | 4 | ,, | |
| ,,main d'accoucheur" | 2 | ,, | |

En misschien als uiting van een stoornis van het autonome systeem:

| | | |
|---|---|---|
| abnormaal sterk zweten | 8 | maal |

Een merkwaardig beeld gaven drie patiënten te zien. Zij waren onrustig, toonden een geforceerde ademhaling, waardoor tetanie ontstond:

spasmen in armen en benen; één had een positieve Chvostek, één een main d'accoucheur.

Lumbaalpunctie werd 18 maal verricht.

Behoudens een éénmaal iets verhoogd totaal eiwitgehalte van 48 mg % werd niets bijzonders gevonden.

Negenmaal werd na afloop van de reacties een elektro-encefalogram gemaakt; enkele malen werd dit herhaald. „Epileptische manifestaties" werden 2 maal genoteerd, diffuse stoornissen in hersenstamfuncties 2 maal, stoornissen van subcorticale aard 1 maal.

## *Enkele voorbeelden*

*Garnizoen te E.*

*a.* Soldaat A. 12e dag na primovaccinatie opname in militair hospitaal te Utrecht wegens kortdurend bewustzijnsverlies met incontinentia urinae. Was reeds de dag te voren delirant geweest. Temp. 40°. In het hospitaal blijkt de temperatuur gezakt te zijn. Patiënt is nu compos mentis, een asthene jonge man, met wie moeilijk contact is te krijgen. Er worden bij intern en neurologisch onderzoek geen afwijkingen gevonden.
Liquor: Cellen 2/3. Nonne: neg. Pandy: sp. Totaal eiwit 24 mg %. Glucose: 72 mg % (bloedsuiker: 107 mg %). Curven: g.b. Elektro-encefalogram (EEG) 3 weken p.v.: Het alphabeeld is wat onregelmatig met langzame componenten, waarschijnlijk samenhangend met labiele cortico-subcorticale relaties. Er is iets te veel fronto-centraal betaritme (luminalgebruik?). Rechts in de gehele temporaalstreek wijzen onregelmatige paroxysmen op het bestaan van afwijkingen in dit gebied. Mogelijk hebben deze op de duur geleid tot ontregeling van de hersenstamfunctie, waardoor o.a. door lichtflitsprikkeling gemakkelijk epileptische manifestaties in de vorm van piekgolfcomplexen kunnen worden opgewekt. Op grond van de verdachte manifestatie na vaccinatie en op grond van het EEG wordt aangenomen, dat patiënt aan „latente epilepsie" lijdende is. Hij wordt voor de verdere waarneming van de militaire dienst afgekeurd.

*b.* Soldaat B. 10 dagen na primovaccinatie huilend in bed aangetroffen, nadat hij een dag te voren woorden had gehad met een meerdere. Hij is nekstijf, heeft een positieve Kernig, is wat suffig en (of) apatisch, en maakt de indruk katatoon te zijn. Temperatuur 37,8°. Twee dagen later volgde opname in een hospitaal. Bij opname geen koorts meer. Kernig is nu negatief. Pupillen reageren goed op licht, matig bij convergeren. Bij kijken naar links ziet patiënt *dubbelbeelden*. Kort voor het vervoer naar het hospitaal kon hij niet op zijn benen blijven staan. Psychisch is hij traag.
Bij het psychiatrisch onderzoek blijkt hij emotioneel labiel te zijn, een neiging tot zelfdramatisering te hebben, en zich onderdanig te gedragen.
De diagnose wordt gesteld op „hysterische psychopathie" (waarvoor afkeuring voor de dienst volgt), en van een abnormale reactie na vaccinatie: lichte encefale reactie na vaccinatie bij hysterische psychopaat.

*c.* Soldaat C. wordt bij controle 's avonds 8 uur in comateuze toestand aangetroffen, nadat hij om 18.30 uur is gaan slapen. Hij rilde over het gehele lichaam (schokken?) en slingerde door zijn krib. Het hoofd werd achterover gehouden, de kin was wel op de borst te brengen, het schuim stond op de mond. Er bestond geen incontinentie, evenmin tongbeet. Pijnprikkels veroorzaakten geen

reactie. De peesreflexen waren zeer hoog; patellair clonus beiderzijds. De ogen stonden naar rechtsonder afgeweken. Pupilreflexen waren niet na te gaan. Patiënt werd naar de ziekenzaal gebracht alwaar hij drie kwartier later tot bewustzijn kwam. De temperatuur was 38,6°.
Bij herhaald neurologisch onderzoek bleek er, behalve de hyperreflexie, een hyperesthesie van het lichaam te bestaan. Na het onderzoek valt patiënt in een rustige slaap en wordt pas de volgende middag wakker. De hieropvolgende dag werden geen neurologische afwijkingen meer gevonden. De ziektegeschiedenis geeft niet precies aan, op welke dag p.v. deze vaccinatiereactie optrad.

*d.* Soldaat D. Op de 9e dag p.v. werd hij, daar bij de temperatuurscontrole een verhoging geconstateerd was, in de ziekenzaal opgenomen. Hier werd hij steeds suffer (temp. 39,6°). De linkerarm werd in enkele uren in toenemende mate paretisch. De reflexen waren laag. De volgende dag volgde opname in een hospitaal. Bij het onderzoek bleek patiënt te hyperventileren. Er bestond een katatonie. Chvostek was positief. De peesreflexen waren laag. Onder de ingestelde therapie, bedrust en bellergal was patiënt spoedig vrij van klachten.

*e.* Soldaat E. Kreeg 6 dagen p.v. lichte temperatuursverhoging (38°), hoofdpijn, was licht nekstijf, had een positieve Kernig en werd onrustig en verward. De spraak werd lallend. De knie- en achillespeesreflexen waren beiderzijds afwezig. De buikhuidreflexen links minder dan rechts. Verder geen neurologische afwijkingen. De temperatuur steeg tot 40°. Na 2 dagen daling met verdwijnen van de verschijnselen (KPR links nog laag tot neg.). Lumbaalpunctie: cellen 5/3. Suiker en eiwit normaal. Colloïdcurven g.a.

Uit de bovenstaande ziektegevallen volgt duidelijk, dat het zeer moeilijk kan zijn een beginnende encephalitis postvaccinalis uit te sluiten.

Wij hebben de volgende differentiaaldiagnostica leren waarderen.

1. De symptomen van de afwijkende reacties zijn altijd *vacciniaal*, d.w.z. zij ontstaan op het tijdstip, waarop de vaccinia op haar hoogtepunt behoort te zijn.

   De symptomen van de beginnende encefalitis zijn dikwijls *postvacciniaal;* d.w.z. zij treden op, nadat de vacciniale reactie geëindigd is.

   De afwijkende reacties komen en verdwijnen dan ook meestal met de tweede koortstop, die, zoals wij reeds opmerkten, niet hoog behoeft te zijn. *Het behoeft verder geen verwondering te baren, wanneer reeds verschijnselen bij de 1e koortstop optreden* (zie fig. 3 en 4).

2. De encefalitis begint zeer vaak na een „periode van rust" met een — nu derde — stijging van de temperatuur.

3. Het liquoronderzoek.

   De liquor toont, naar onze ervaring, bij volwassenen in geval van een encephalitis postvaccinalis altijd veranderingen: verhoging van het aantal cellen, vermeerdering van het „totaal eiwit", afwijkende colloïdcurven, zelden een verhoging van de liquorsuiker. Wij wijzen erop, dat wanneer het eerste liquoronderzoek negatief uitvalt, een herhaling nodig is!

*Het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed na een geslaagde primovaccinatie. De invloed van vitamine C*

Naar onze mening zeer belangrijk zijn de waarnemingen van Rümke (1953) over de veranderingen van het aantal eosinofiele granulocyten in het cir-

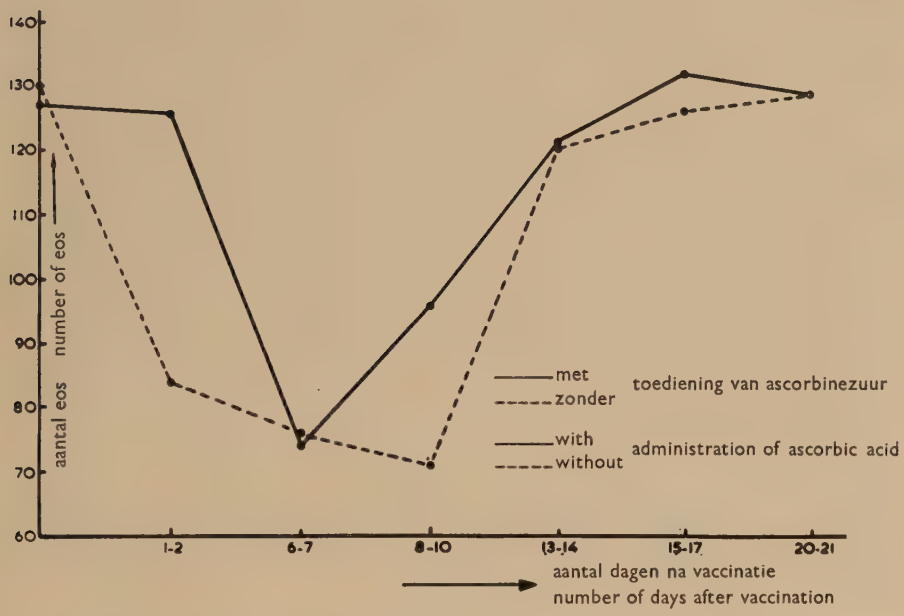



Fig. 13. De daling van het aantal eos vaccinatie (naar Rümke)

Fig. 13. The decrease in the number of eos after vaccination (after Rümke)

culerende bloed (kortheidshalve verder eos genoemd) na primovaccinatie.

Rümke was bezig om, met behulp van directe tellingen van het aantal eos, een maatstaf te vinden voor de trainingstoestand van recruten, toen zijn onderzoek doorkruist werd door noodzakelijk geworden pokkenvaccinaties. Er was nu, zij het achteraf, gelegenheid de invloed van de primovaccinatie op de eos na te gaan. Zoals uit figuur 13 blijkt, daalde het aantal reeds van de 1e dag p.v. af, een daling, die zich tot de 8e-10e dag voortzette. Hieruit blijkt, dat het lichaam al direct op de primovaccinatie reageerde als

op een stress. Na ongeveer 2 weken hadden de eos hun peil van vóór de inenting weer bereikt.

Rümke kon ook de invloed van vitamine C (ascorbinezuur) nagaan, daar hij zijn recruten bij de oorspronkelijke proefopstelling in twee even grote groepen, elk van 89 man, had verdeeld, waarvan de ene per werkdag één tablet à 140 mg kreeg (A) en de andere een „dummy"-tablet (B).

Hij vond bij groep A, dat er 6-7 dagen p.v. een significante daling was; bij groep B was dit reeds na 1-2 dagen het geval, en deze bleef bestaan tot de 10e dag (zie ook Rümke 1954).

Het dieptepunt van beide curven valt in de periode van de 7e-11e dag p.v., dus het tijdperk waarin ook gewoonlijk de hoogste koorts optreedt.

Puntigam en Berger (1953) gingen de invloed van de vaccinatie op het hypofyse-bijnier-systeem na bij kalveren, die voor vaccineproduktie werden gebruikt. Reeds op de 1e dag na de vaccinatie bedroeg de daling, na een injectie van 25 mg ACTH, minder dan 50 %. Zij schreven dit toe aan het trauma, veroorzaakt door de scarificaties. Van de 3e-15e dag af liet de invloed van de vaccine-infectie zich op dezelfde wijze gelden.

Bij twee kalveren, waarbij de scarificaties niet met vaccine werden ingewreven, doch met een glycerine-oplossing, bedroeg op de eerste dag na de ingreep de daling van het aantal eos na ACTH gemiddeld 15 %, op de tweede dag reeds 34 %.

Opgemerkt moge worden, dat de scarificaties, welke bij de kalveren worden aangebracht voor de vaccineproduktie, zeer uitgebreid zijn, zodat er een groot operationeel trauma plaats heeft. Dit is uiteraard bij de recruten niet het geval. Van een psychisch trauma zou men hier echter wèl kunnen spreken.

Zeer belangrijk is onzes inziens de waarneming, dat het lichaam al direct op de primovaccinatie reageert, als op een stress.

Wanneer wij aannemen, dat een lichamelijke of geestelijke (over)inspanning een bevorderende invloed op het ontstaan van een postvaccinale encefalitis zou kunnen hebben, behoort men dus, uit een oogpunt van profylaxe, deze extra stress te vermijden. In verband met Rümke's vondst doet men dus goed, dit reeds van de dag der vaccinatie zelf af te doen, tot minstens 14-15 dagen hierna.

Uit figuur 13 blijkt ook, dat onder invloed van ascorbinezuur de daling later begint en korter duurt. Ascorbinezuur heeft geen invloed op het *maximum* van de daling. Dit is voor de groepen A en B vrijwel gelijk, terwijl beide ook op hetzelfde ogenblik het niveau van vóór de vaccinatie bereiken. Het is Rümke niet mogelijk geweest uit te maken, of deze korter durende reactie van het lichaam onder invloed van ascorbinezuur ook klinisch merkbaar was.

Wij hebben dit wel kunnen nagaan, doordat op één van de vliegbases van de Koninklijke Luchtmacht vitamine C aan gevaccineerde militairen werd gegeven. [1])

Bij een oriënterende proef, genomen in januari 1956, kregen 11 entelingen van de 2e dag post vaccinationem af per dag 2 tabletten verstrekt (1 tablet bevatte 50 mg vitamine C), todat zij weer koortsvrij waren geworden. De controlegroep was 14 man sterk.

In de eerste groep bedroeg de gemiddelde ziekteduur 3,5 dag per man, in de tweede 5,5 dag.

Bij een tweede experiment was de vitamine C-groep 30 man sterk. Zij kregen de 2e en 3e dag p.v. 10 tabletten vitamine C per dag, vervolgens 3 tabletten per dag, totdat zij koortsvrij waren. Gemiddelde ziekteduur: 4,2 dag. Bij de controlegroep groot 40 man was deze 4 dagen.

De experimenten werden nu uitgebreid, doordat ook een eventuele invloed van vitamine C werd nagegaan op de hoogte van de temperatuur en het tijdstip van opname.

Twee uitkomsten van deze proeven zijn weergegeven in tabel 3.

Bij de statistische analyse [2]) blijken er geen verschillen ten gunste van de vitamine C-groep te bestaan.

Er bestaan tussen de februari-groep en de maart-groep grote verschillen in opnamepercentages. Ook bij andere garnizoenen kwamen dergelijke verschillen voor.

Ofschoon wij dit verschijnsel niet nader hebben bestudeerd, zouden wij als mogelijke oorzaken willen noemen:

a. Klimatologische invloeden. De arts van de betrokken vliegbasis vestigde er de aandacht op, dat de hoogste opnamepercentages voorkwamen gedurende perioden van (strenge) koude. De maand februari 1956 was zeer koud; in de maand maart was het zacht lenteweer. De „extra" stress door de koude veroorzaakt voegde zich bij die van de primovaccinatie.

b. Het uitbreken van een epidemie van een infectieziekte gedurende de postvaccinale periode, zoals bijvoorbeeld verkoudheid, angina.

c. De virulentie van het gebruikte vaccin. Sterk virulente vaccins kunnen heftiger reacties geven dan zwak virulente.

d. De gevolgde techniek van inenting. Diepe en lange krassen zouden minder reactie kunnen geven dan oppervlakkige en korte.

---

1) De proeven stonden onder leiding van de gewezen Lt.-Kol. Vliegerarts S. S. Buwalda.

2) De analyse geschiedde door Dr. E. F. Drion van de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O.

TABEL 3.

*Invloed van vitamine C op de algemene reactie na primovaccinatie*

TABLE 3.

*Effect of vitamin C on the general reaction after primary vaccination*

| | | *Vitamine C-groep* *Vitamin C group* | | | | *Controlegroep* *Control group* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | febr. Febr. 1956 | | maart March 1956 | | febr. Febr. 1956 | | maart March 1956 | |
| | | Sterkte: No. of subjects: 121 man | | Sterkte: No. of subjects: 64 man | | Sterkte: No. of subjects: 71 man | | Sterkte: No. of subjects: 61 man | |
| | | Hiervan ziek: No. among these sick: 69 | | Hiervan ziek: No. among these sick: 29 | | Hiervan ziek: No. among these sick: 44 | | Hiervan ziek: No. among these sick: 23 | |
| | | Aantal Number | % | Aantal Number | % | Aantal Number | % | Aantal Number | % |
| Dagelijks verloop der opnamen No. of daily admissions | 4e dag: 4th day: | 3 | 4,– | 1 | 3,5 | 3 | 7,– | 1 | 4,5 |
| | 5e dag: 5th day: | 10 | 14,5 | 13 | 45,– | 13 | 30,– | 1 | 4,5 |
| | 6e dag: 6th day: | 6 | 8,– | 1 | 3,5 | 2 | 4,5 | — | — |
| | 7e dag: 7th day: | 13 | 18,5 | 7 | 24,– | 13 | 30,– | 12 | 52,– |
| | 8e dag: 8th day: | 29 | 42,– | 6 | 21,– | 10 | 22,5 | 7 | 30,5 |
| | 9e dag: 9th day: | 6 | 8,– | 0 | — | 2 | 4,5 | 2 | 9,– |
| | 10e dag: 10th day: | 2 | 3,– | 1 | 3,5 | 1 | 2,– | — | — |
| Opnameduur Duration of hospitalization | 1 dag: 1 day: | 8 | 11,5 | 1 | 3,5 | 4 | 9,– | — | — |
| | 2 dgn: 2 days: | 16 | 23,– | 10 | 34,5 | 11 | 25,– | 11 | 48,– |
| | 3 dgn: 3 days: | 23 | 33,– | 7 | 24,– | 8 | 16,– | 9 | 39,– |
| | 4 dgn: 4 days: | 13 | 18,5 | 6 | 21,– | 10 | 22,5 | 2 | 9,– |
| | 5 dgn: 5 days: | 4 | 6,– | 3 | 10,– | 8 | 16,– | 1 | 4,5 |
| | 6 dgn: 6 days: | 4 | 6,– | 1 | 3,5 | 3 | 7,– | — | — |
| | >6 dgn: >6 days: | 1 | 1,5 | 1 | 3,5 | — | — | — | — |
| Gemiddeld per persoon Average per individual | | 3,07 | dag days | 3,2 | dag days | 3,36 | dag days | 2,7 | dag days |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Aant. personen met temp. 38–39° gedurende: No. with temp. 38-39° for: | 1 dag: 1 day: | 29 | 42,– | 13 | 45,– | 23 | 52,– | 14 | 61,– |
| | 2 dgn: 2 days: | 25 | 36,– | 11 | 38,– | 6 | 14,– | 6 | 26,– |
| | 3 dgn: 3 days: | 4 | 6,– | 1 | 3,5 | 5 | 11,– | 2 | 9,– |
| | 4 dgn: 4 days: | — | — | 2 | 7,– | 3 | 7,– | — | — |
| Idem 39–40° Idem | 1 dag: 1 day: | 21 | 30,5 | 5 | 17,– | 18 | 41,– | 6 | 26,– |
| | 2 dgn: 2 days: | 9 | 12,– | 2 | 7,– | 5 | 11,– | — | — |
| | 3 dgn: 3 days: | 1 | 1,5 | 2 | 7,– | — | — | — | — |
| Idem > 40° Idem | 1 dag: 1 day: | 5 | 7,– | 1 | 3,5 | 4 | 9,– | 1 | 4,5 |

*Februari 1956.*

Eerste 3 dagen p.v. 10 tabletten vitamine C per dag. Daarna tot en met de 12e dag 5 tabletten per dag.

*Maart 1956.*

Eerste 2 dagen p.v. 10 tabletten vitamine C per dag. Daarna tot en met de 12e dag 5 tabletten per dag.

*Februari 1956.*

Vitamine C-groep: 121 man. Ziek 69, dat is 57 %.
Totaal aantal ziektedagen 212.
Gemiddeld 3,07 dag per man.

Controlegroep: 71 man. Ziek 44, dat is 61,9 %.
Totaal aantal ziektedagen 148.
Gemiddeld 3,36 dag per man.

*Maart 1956.*

Vitamine C-groep: 64 man. Ziek 29, dat is 46,8 %.
Totaal aantal ziektedagen 94.
Gemiddeld 3,2 dag per man.

Controlegroep: 61 man. Ziek 23, dat is 37,7 %.
Totaal aantal ziektedagen 62.
Gemiddeld 2,7 dag per man.

*Het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed na een mislukte primovaccinatie*

Nog een andere ons inziens belangrijke vondst werd gedaan. Onder de primovaccinaties bevond zich een groot aantal „missers". Bij deze militairen werd de inenting na een week herhaald,waarna bij allen een primoreactie optrad.

*Ook bij deze „missers" nu ontstond een daling van het aantal eos.* Deze was na 1-2 dagen nog niet, na 6-7 dagen wèl significant. Er kon geen significant verschil worden aangetoond tussen de groepen A en B.

Vergeleek Rümke de groep der missers met die der succesvol gevaccineerden, dan was de daling in de eerste, zowel na 1-2 dagen, als na 6-7 dagen in het algemeen kleiner, dan bij de laatste groep. *Het verschil was echter niet significant.*

Aangezien de „missers" na een week opnieuw gevaccineerd werden en daarna allen reageerden, kon het verdere verloop van het aantal helaas niet worden vervolgd.

Wij weten dus niet, na hoeveel dagen de eos hun oorspronkelijke niveau weer zouden hebben bereikt, of anders en boud gezegd, hoe lang de stress na (of van ?) een mislukte primovaccinatie duurt.

Waardoor kan deze veroorzaakt worden ?

Het is mogelijk, dat het vacciniavirus of één of meer antigenen ervan, toch het lichaam binnendringen, echter in hoeveelheden, te klein om een algemene infectie met navolgende immuniteit te veroorzaken, doch groot genoeg om een stress te betekenen in de overwinning van de natuurlijke afweerkrachten op het binnengedrongen agens.

Nog een andere mogelijkheid moet onder ogen worden gezien. De pokkeninenting bij het onderdeel geschiedde door onervaren artsen. De steriliteit werd niet in acht genomen. Met één vaccinostyle werden verschillende mensen geënt [1]), terwijl met éénzelfde roerstaafje de pokstof, bewaard in een mortiertje, op de krasjes werd gebracht. Het is bekend, dat het virus van de enthepatitis op deze wijze kan worden overgebracht. Het zou daarom niet onmogelijk zijn, dat het een of andere onbekende agens via het krasje binnengebracht werd en de stress veroorzaakte. [2])

Op blz. 34 zetten wij uiteen, dat (over)inspanning in de periode tot minstens 15 dagen na een (geslaagde) vaccinatie moet worden vermeden. Men doet er o.i. ook verstandig aan om dezelfde handelwijze te volgen, wanneer

---

1) Zie ook de beschrijving van de pokkenvaccinatie te Tilburg: Rapport omtrent de pokkenepidemie te Tilburg in 1951, uitgegeven door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid, blz. 25: „. . . werd door sommige vaccinatoren de naald niet geflambeerd. Het is zelfs voorgekomen dat het schaaltje entstof van een fors werkende vaccinator rose gekleurd was."

2) Het is helaas niet bekend of zich onder de gevaccineerden later gevallen van serum-hepatitis hebben voorgedaan.

blijkt, dat de enting mislukt is. Dit houdt dus in, dat men de vaccinatie pas herhaalt na afloop van bovengenoemde termijn.

Er zijn gevallen beschreven, waarbij na een mislukte primovaccinatie een encefalitis ontstond. Men zie bijvoorbeeld geval no. 250 van het rapport van de Nederlandse Encephalitis Commissie (1932). Door VAN STOCKUM (1930) werd een encefalitisgeval beschreven bij een 3 maanden oude zuigeling na een mislukte enting. Op grond hiervan sluit zij een *postvaccinale* encefalitis uit.

De bovengenoemde commissie achtte het echter zeer de vraag of op deze grond de diagnose wel mocht worden uitgesloten, aangezien puistvorming voor het optreden van de complicatie, — zoals later bij de encefalitis na revaccinatie blijken zal — niet noodzakelijk is. Ook naar onze mening mag men, mede in verband met de vondst van RÜMKE, het vóórkomen na een „misser" niet a priori uitsluiten.

De daling van de eos wijst erop, dat er zich in het lichaam bepaalde processen afspelen. Het is mogelijk, dat deze een rol vervullen bij het optreden van de encefalitis. Men kan zich bijvoorbeeld afvragen of de daling van het aantal eos en de complicerende encefalitis niet op dezelfde oorzaak kunnen berusten.

Op het voorkomen van encephalitis postvaccinalis na missers komen wij later terug.

## De reactie van de zuigeling op de primovaccinatie

Het is reeds lang een ervaringsfeit, dat hoe eerder men het kind na de geboorte inent, hoe geringer reactie het op de vaccinatie vertoont.

De eerste mededeling over het vaccineren van pasgeborenen is volgens ANDERSEN (1937) afkomstig van niemand minder dan EDWARD JENNER. Uit zijn beschrijving kan men opmaken, dat de reactie mild verliep.

MAX WOLFF (1889) beschrijft deze milde reacties eveneens. De pasgeborene zou op een geslaagde inenting niet met koorts reageren.

MENSCHING (1921) deelde de vaccinatieresultaten mede bij 624 pasgeborenen, van wie de moeders kort vóór of in de graviditeit waren gevaccineerd. Hij kreeg direct bij 71 % pokpuistontwikkeling en deelde ook mede, dat geen koorts of algemene verschijnselen optraden, evenmin als gewichtsverlies.

Dit werd ook gevonden door VAN STOCKUM (1930) bij zuigelingen, die in het eerste levenskwartaal werden gevaccineerd. Bij oudere trad wèl gewichtsverlies op, terwijl bij hen ook meer postvaccinale complicaties voorkwamen zoals diarree, bronchitis, otitis media, conjunctivitis; Van Stockum verrichtte haar inentingen bij Indonesische zuigelingen, waarvan de moeders gevaccineerd waren.

Wij konden deze waarnemingen bevestigen tijdens de pokkenepidemie in 1949 in het voormalige Batavia. Alle pasgeboren kinderen, zelfs prematuren, van de Universiteitskraamvrouwenkliniek werden toen, onmiddellijk

na het reinigingsbad, ingeënt. Niet minder dan 74 % reageerde direct met de ontwikkeling van een pokpuist. Algemene verschijnselen ontbraken vrijwel geheel, terwijl wij konden constateren, dat lokaal een typische versnelde reactie optrad. Er was zelden of nooit koorts, de kinderen bleven goed drinken, slapen en groeien. De „missers" werden steeds na 5-7 dagen opnieuw gevaccineerd, totdat allen met een pokpuist hadden gereageerd. Dit was meestal na 3 maanden het geval. „Een pasgeborene maakt een pokkenvaccinatie ongemerkt en slapende door" (Liem Tjay Tie 1949). Deze milde reacties waren naar onze mening hoofdzakelijk het gevolg van een transplacentair (misschien ook door het zog?) overgebrachte, passieve immuniteit, daar alle moeders in de graviditeit één of meermalen in verband met de epidemie waren gerevaccineerd.

W. A. Collier (1950) bepaalde tijdens deze epidemie de hemagglutinatieremmende antistoffen in het bloed van de moeder en in het navelstrengbloed van hun pasgeboren kinderen. Hij vond in 95 % der gevallen een gelijke titer; in 4 % had de moeder een hogere, in de overblijvende 1 % een lagere titer.

Ook Kempe (1952, 1953) vond deze passieve immuniteit ten opzichte van vaccinia bij pasgeborenen. Hoe korter geleden de moeder ingeënt was, hoe hoger de titer van hemagglutinatieremmende antistoffen van haar pasgeboren kind.

Schlosmann en H. Herzberg (1932) gingen de lokale reacties na bij 33 moeders en hun 36 pasgeboren kinderen. De moeders werden 6 weken post partum ingeënt; de kinderen op de leeftijd van 11-63 dagen één of meerdere malen, totdat de vaccinatie aansloeg. Geen van hen kreeg temperatuursverhoging of algemene stoornissen.

De pasgeborene is er bekend om, dat hij zelfs op heftige infecties niet met koorts behoeft te reageren.

De auteurs kwamen tot de conclusie, dat deze gemitigeerde reactie op de vaccinatie niet alleen berustte op het transplacentair overgaan van antistoffen, doch ook op een zekere ongevoeligheid voor vacciniavirus, het zeer jonge kind eigen. Zij konden anders niet het feit verklaren, dat van sommige moeders, die in hun serum geen aantoonbare antistoffen hadden en die op hun inenting positief reageerden, de pasgeborenen geen reactie op inenting toonden. Bij kinderen van 7-12 maanden oud werd 100 % resultaat verkregen. Overigens hing het al of niet positief reageren ook af van de potentie van de gebruikte lymfe en het aantal krasjes dat men gezet had.

Andersen (1937) bevestigde dit; bij een „krachtig" vaccine kreeg men zelfs bij 100 % de ontwikkeling van een pokpuist. Bij de enting van een pasgeborene moest men dus een meer potente vaccine hebben, dan die, waarmede men gewoonlijk ouderen vaccineert. De auteur nam aan, dat de milde reacties niet op een zekere ongevoeligheid van het zeer jonge kind berustten, doch op de meergenoemde passieve immuniteit. Pasgeboren jongen van niet geïmmuniseerde konijnemoeders namelijk reageerden op vaccinatie even heftig als volwassen

dieren. Pasgeboren jongen, waarvan het moederdier gedurende de dracht gevaccineerd was, reageerden niet.

Het komt ons voor, dat men bij de diverse beschrijvingen van de vaccinatie bij pasgeborenen niet steeds de lokale en de algemene reactie uit elkaar hield. Het is onze ervaring, dat bij een sterke lokale reactie de algemene verschijnselen vrijwel kunnen ontbreken, terwijl ook het omgekeerde het geval kan zijn.

In ons land zou men met een speciaal hierop gericht onderzoek kunnen uitmaken, in hoeverre de reactie van de pasgeborene op vaccinatie afhankelijk is van zijn passief meegekregen immuniteit, dan wel van een „ongevoeligheid" voor vacciniavirus. Een groot gedeelte van de jonge Nederlandse moeders is nooit gevaccineerd. Het resultaat van dit onderzoek zou ons inzicht in de profylaxe en misschien ook in het wezen van de e.p.v. kunnen verruimen.

Het onderzoek van DOORSCHODT (1954), hoewel met een ander doel verricht, geeft wel bepaalde aanwijzingen. Zij kwam tot de conclusie, dat het aanslaan van de vaccinatie „sterker samenhangt met de vaccinatietoestand van de moeder bij de geboorte van het kind, dan met de leeftijd van de zuigelingen". De vaccinatietoestand van de moeders werd anamnestisch opgenomen; helaas werden bij hen geen antistoffen bepaald. Zij vond bij 26 van 1061 zuigelingen hemagglutinatieremmende antistoffen in het bloed, vóór de vaccinatie. In verband met deze kleine cijfers kon zij geen oordeel uitspreken over de invloed van deze stoffen op het verloop van de vaccinatiereactie. In haar kleine materiaal valt echter wel op, dat geen „missers" werden geboekt bij zuigelingen in de leeftijd boven de 3 maanden, maar wel bij hen, die jonger waren, ofschoon de begintiters niet verschilden. Uitgebreidere bepalingen zijn noodzakelijk.

Bij oudere zuigelingen ontstaat wèl een algemene reactie, die zeer heftig kan zijn en zelfs de dood ten gevolge kan hebben. Dit is een niet algemeen gerealiseerd feit.

DAVIDS [1]) kon in 1801 nog schrijven: „De vaccine brengt zulke zachte oscillatiën in het lichaam voort, dat men niet alleen geen gevaar van dezelve te vreezen heeft, maar de uitbotting der Tanden gedurende dezelve aanmerkelijk bevorderd wordt, zelfs bij diegeenen, die anders zeer moeyelijk Tanden krijgen". Er werd toen gevaccineerd met humane lymfe.

Maar ook in onze tijd is menigeen nog overtuigd van de totale onschadelijkheid van de vaccinatie voor de zuigeling. „Postvaccinal encephalitis does not occur in infants vaccinated in the first year of life." (DAVISON 1946). „Postvaccinal encephalitis is practically unknown as a complication when vaccination is performed within the first year of life" (MC.NAIR SCOTT 1950).

Het is inderdaad opvallend, hoe summier meestal deze algemene reactie

1) Geciteerd door C. L. DE JONGH in het hoofdstuk Vaccinatie van het deel „Acute Infectieziekten" van Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied, 1937, H. E. Stenfert Kroese, Leiden.

in de literatuur wordt beschreven, ofschoon de vaccinatie in het eerste levensjaar een algemeen aanvaarde handeling is. Eensdeels ligt dit aan het feit, dat de controle van de vaccinatie dikwijls wordt verricht op een tijdstip, dat de algemene verschijnselen reeds voorbij zijn, anderdeels aan de moeilijke interpretatie en de betrekkelijkheid van de symptomen.

De lichaamstemperatuur wordt vaak niet opgenomen. Het komt herhaaldelijk voor, dat bij een geënte zuigeling, die geen zieke indruk maakt, plotseling convulsies optreden, welke dan worden toegeschreven aan het tanden krijgen, een neusverkoudheid of een voedingsstoornis, doch niet aan de vaccinatie, die bovendien nog plaatselijk weinig of geen reactie hoeft te tonen.

Het is evenmin algemeen bekend, dat de *mors subita* van de zuigeling een vaccinatiedood kan zijn. Wij bestudeerden 32 ziektegeschiedenissen van kort na de vaccinatie overleden zuigelingen. Negenmaal werd vermeld: dood in de wieg gevonden, zonder dat van te voren gebleken was, dat het kind (echt) ziek was. Nu komt deze „onverklaarde plotselinge dood" van jonge kinderen niet zo heel zelden voor. Wanneer kort te voren een vaccinatie heeft plaatsgehad, nemen wij hiermede verband aan, om de volgende redenen:

a. Indien dit verband niet bestond, en de dood dus het gevolg zou zijn van een coïncidentie van de enting met de oorzaken, die bij niet-gevaccineerden een rol spelen, dan zou men gedurende de gehele postvaccinale periode evenveel kans gehad hebben, het kind dood aan te treffen. De bovengenoemde 9 gevallen deden zich voor tussen de 5e en 12e dag na de vaccinatie, dat is in de tijd waarin zich de vaccinatiereactie afspeelt.
b. Bij sectie treft men in de cerebra histologisch steeds dezelfde veranderingen aan, slechts verschillend in uitbreiding en intensiteit, die wijzen op een toxisch-infectieuze beschadiging van het parenchym (Ernst de Vries 1955, 1960).

Volgens Goldberg en Wolman (1958) kunnen verschillende gevallen van mors subita verklaard worden door een „dysaeration" — stoornissen in de gasuitwisseling — ten gevolge van plaatselijke afwijkingen in de longen in de vorm van een combinatie van overrekte en atelectatische alveoli. Verschillende ademhalingsstoornissen, o.a. bij hersenprocessen, kunnen deze afwijkingen doen ontstaan, welke een hyp- of een anoxie ten gevolge kunnen hebben, die op hun beurt weer tot hersenafwijkingen aanleiding kunnen geven. Zo ontstaat een circulus vitiosus.

Het zou aanbevelenswaardig zijn op deze vorm van longafwijkingen, door Goldberg en Wolman beschreven, te letten.

Twee ziektegeschiedenissen van een „vaccinatiedood" worden hieronder gegeven [1]):

1. Jongetje A., oud 5 maanden. Ingeënt 15-4-1958. Op 20-4 's avonds dood in de wieg gevonden. Het bestaan van congenitale lues werd overwogen. Op ons

1) Het histo-pathologisch onderzoek geschiedde door Prof. Dr. Ernst de Vries.

verzoek werd sectie gedaan. Er werd een grote thymus gevonden (55 g) en wat bronchiolitis. Er waren enkele stukken van de hersenen voor microscopisch onderzoek beschikbaar. In de grote hersenen was de schorsbouw wat onregelmatig. De derde laag vertoonde belangrijke uitval van ganglioncellen. Vele vaten waren door licht oedeem omgeven en enkele infiltraatcellen. Daarnaast werd bovendien nog een lichte congenitale misvorming in het cerebellum gevonden, voor ons betoog niet ter zake dienend. Conclusie: postvaccinale encefalopathie.

2. Meisje B., oud 14 maanden. Vijf dagen na een geslaagde vaccinatie 's ochtends dood in bed gevonden. Zou vorige avond wat koortsig (?) zijn geweest en wat kortademig. In de anamnese verder geen bijzonderheden. Voor de sterftestatistiek was dit geval opgegeven als ,,onbekende doodsoorzaak''. Bij de sectie werden, behalve enkele purpura op de borst en enkele bloedinkjes in het epicard en subpleuraal, geen verdere bijzonderheden gevonden.

| | |
|---|---|
| Hersenen: | Gewicht na fixatie 1140 gram. Meningen wat hyperemisch. |
| Microscopisch: | |
| Oblongata: | Gering oedeem om sommige vaten. Verder geen bijzonderheden. |
| Cerebellum: | Oppervlakkige korrellaag nog niet geheel verdwenen. Cerebellaire pia bevat hier en daar kleine lymfocyten en een enkele polynucleaire cel. |
| Hersenstam: | Om vele vaten licht tot uitgebreid oedeem, soms met lymfocyten en om een enkel vat met erytrocyten. De ganglioncellen van thalamus, hypothalamus* en striatum tonen geen degeneratieve veranderingen, behalve een geringe kleurbaarheid van een heel enkele. |
| Hersenschors: | Om vele pyramidecellen, die over het algemeen goed behouden zijn, pericellulair oedeem. Slechts enkele tonen zwelling van het plasma. Geen vaatveranderingen of neuronofagie. Geringe gliaactiviteit. In een ander schorsveld is meer celuitval en vindt men ook meer perivasculair oedeem in de mergstraal. In de arachnoidea liggen enkele kleine en grote lymfocyten verspreid. |

De conclusie luidde: Er zijn veranderingen, die erop wijzen, dat er in deze hersenen een circulatiestoornis heeft bestaan: oedeem om schorsganglioncellen en om vaten in het merg; zeer geringe lymfocytaire infiltratie in arachnoidea; soms een perivasculaire hemorragie.
De ganglioncellen hebben nog weinig geleden. De veranderingen zijn nauwelijks voldoende om de acute dood te verklaren, doch zouden te verenigen zijn met het optreden van convulsies, die letaal zouden kunnen zijn geëindigd. Het geheel moet worden gezien als een *toxisch infectieuze encefalopathie* bij vaccinia.

In deze conclusie vinden wij meteen een verklaring van de dood.

Deze zelfde hersenveranderingen vinden wij eveneens bij kinderen onder de 2 jaar, gestorven onder de diagnose *encephalitis postvaccinalis*. (Ernst de Vries 1955, 1960.)

Zuigelingen kunnen dus reeds vroeg reageren. In de literatuur zijn enkele publikaties te vinden van dagelijkse waarnemingen.

Zo volgde Von Pirquet (1907) het temperatuursbeloop van de door hem ingeënte kinderen, waaronder ook zuigelingen. Hij citeert hierbij Sobotka,

wiens indeling in vier fasen wij op blz. 23 hebben gegeven. De eerste 2-3 dagen zouden zonder koorts verlopen.

Nu zijn de moderne vaccines meer potent dan de vroeger gebruikte. De daarop betrekking hebbende beschrijvingen kunnen wij voor onze tijd dus niet zonder meer accepteren.

Zo onderscheidt KAISER (1949) een „Initialfieber", die in de eerste 2-3 dagen kan optreden, gevolgd door een periode van enkele dagen (4e-7e dag) met geringere temperatuurswisselingen.

Een recent onderzoek is dat van HANSEN en MÜLLER-RENTZSCH (1957), die enkele groepjes kinderen — gemiddelde leeftijd van 1 tot $1^1/_2$ jaar — van dag tot dag observeerden. Ook zij vonden, dat koorts van de eerste dag p.v. af niets bijzonders was.

De eerste 3-4 dagen waren zelfs gekenmerkt door „Fieberhäufungen". Daarna volgt een daling van de temperatuur, een interval op de 4e-6e dag, waarna een nieuwe stijging volgt, die omstreeks de 10e-12e dag zijn maximum bereikt. Niet zo zelden zien HANSEN c.s. de hoogste temperatuur optreden in de eerste vijf dagen nà de vaccinatie. Andere algemene symptomen kunnen zich dus reeds in deze periode voordoen zoals: huilerigheid, prikkelbaarheid, gestoorde slaap, slaperigheid, verminderde lust tot spelen of drinken. Het aantal luiers kon tijdens het ziek zijn vermeerderen, het gewicht verminderen. Verder kunnen nog braken en convulsies optreden, waardoor men aan een aandoening van het centrale zenuwstelsel gaat denken; ten slotte noemt Hansen de mors subita.

In ons bovengenoemde materiaal vonden wij als vroegste dag van ziek worden en overlijden de 2e dag p.v. De ziektegeschiedenis van dit geval luidt als volgt:

Jongen C., oud 9 maanden. Primovaccinatie op 21-7-1954. Van te voren geen andere vaccinaties. Na de inenting ziek, algemene malaiseverschijnselen, circulatiecollaps. Snel verloop. Exitus 23-7-1954. Als bijzonderheid valt nog te vermelden, dat een broertje op de leeftijd van 9 maanden 5 dagen na kinkhoest-difterie-injectie acuut overleden is.

Uit het autopsieverslag nemen wij over:
Algemene lymfklierzwelling. Grote thymus.
Bijnieren vrij klein.
Lever vrij sterk vervet.
Grote plaques van Peyer.
Verder geen bijzonderheden.

| | |
|---|---|
| Hersenen: | 1100 gram, zachte consistentie. Windingen wat afgeplat. |
| Microscopisch: | In de paraffine-coupes blijkt er een zeer sterk oedeem, vooral corticaal te bestaan. |
| Oblongata: | Sterke zwelling en verval van olijfcellen, minder van de andere kernen. Witte stof vacuolair, geen vettige degeneratie. |
| Hersenschors: | Sterk perivasculair en cellulair oedeem. Van vele cellen in de 3e laag is het plasma vrijwel verdwenen of uiterst licht gekleurd. Vele pyramidecellen tonen acute zwelling, waarschijnlijk intravitale acute degeneratie. De mergscheden zijn over het algemeen goed gevormd. |

Het gezwollen cellichaam maakt de indruk opgeblazen te zijn, waarbij de kleurbare substantie naar de periferie gaat en er om de kern slechts een dun schuimig restje ligt. De kernen zijn diffuus blauw gekleurd. De nucleolus donker.
Er is geen hyperemie.
In de mergstralen is slechts licht oedeem, perivasculair en om gliakernen. Enkele vaten in de basale delen bevatten lymfocyten in hun schede.
De celzwelling is zeer sterk in de globus pallidus, waar ook vele celkernen onduidelijk zijn.
Ook in pons en oblongata ziet men dezelfde celveranderingen, hoewel meestal minder ver voortgeschreden.
In het cerebellum zijn de veranderingen nauwelijks te zien.
De pia is hier en daar licht geïnfiltreerd met kleine en grote mononucleaire cellen.

Conclusie: peracute toxische celzwelling, het sterkst in ganglioncellen in schors en basale gangliën, doch ook van de glia. Mergdegeneratie valt niet op. Aan de vaten bestaat hier en daar lymfocytaire reactie. Echte ontsteking is er niet. De grootte van de hersenen moet als congenitaal worden beschouwd. Het is waarschijnlijk, dat zich hier een acute toxische celdood heeft voorgedaan voornamelijk in de schors, met hydropische zwelling. Het geheel kan een allergische reactie zijn, waarbij de hersenen als shockorgaan optreden.

Als vroegste dag van het optreden van convulsies vonden wij de 4e dag p.v.

## De kliniek van de encephalitis postvaccinalis na primovaccinatie

Na het gegeven overzicht van de vaccinatiereactie bij de volwassene en de zuigeling mag een korte bespreking van het ziektebeeld van de postvaccinale meningo-myelo-encefalitis zelve niet onbreken. Wij definiëren dan deze ziekte als een aandoening van het centrale zenuwstelsel, optredend binnen zekere tijd na een plaats gehad hebbende pokkenvaccinatie, waarbij de clinicus tot de conclusie komt met een meningo-myelo-encefalitis te maken te hebben (kortweg verder weer genoemd e.p.v.), en wij houden ons *voorlopig* niet met de pathologische anatomie bezig. Deze „zekere tijd" wordt de incubatietijd genoemd. Wij verwijzen hiervoor naar de desbetreffende paragraaf en naar datgene wat onder „De diagnose" gezegd wordt op blz. 7 e.v.

### *Het ziektebeeld bij de volwassene*

Vrijwel alle beschrijvingen van de kliniek van de e.p.v. in de literatuur, die ons bekend is, betreffen het ziektebeeld bij kinderen. Begrijpelijk, daar primovaccinaties van volwassenen eerst in de laatste 10-15 jaren op grote schaal gebeuren in verband met het stopzetten der primovaccinaties omstreeks 1925, het jaar, waarin uit diverse Europese landen „epidemietjes" van e.p.v. werden gemeld.

Nog in 1947 schrijft Kaiser na een 12-jarige ervaring in Oostenrijk:

„Junge Männer als erwachsene Erstimpflinge sind für den schwersten Impfschäden, die Encephalitis nicht anfällig". Hij geeft zelfs de raad, om kinderen, bij wie om de een of andere reden geen primovaccinatie werd verricht, eerst 18 jaar te laten worden, voordat men inent.

MÜLLER (1946) vermeldt naar aanleiding van zijn ervaringen in Zwitserland bij primovaccinaties bij recruten: „Ebenso bekannt ist die Tatsache, dasz Erwachsene kaum je an Encephalitis postvaccinalis erkranken." In 1953 delen KAISER en REUSS mede, dat tot die tijd in Oostenrijk slechts 2 gevallen bekend waren geworden.

In Nederland werd voorzover ons bekend het eerste geval gepubliceerd door KRAMER (1948), die een postvaccinale myelitis bij een 18-jarige man beschreef.

Daarna volgde STROBOS (1949) eveneens met een myelitis postvaccinalis.

LIGTERINK (1951), CREZÉE (1953) en vervolgens BAUMANN (1954) beschreven ziektegevallen bij militairen.

JACOB (1956) zegt, in zijn samenvattend overzicht over de postvaccinale encefalitis en encefalopathie, dat hoe ouder men wordt, hoe meer kans er bestaat op symptomen van focale aard en van het ruggemerg.

MILLER (1953) gaf een overzicht van 27 gevallen bij militairen (zijn materiaal komt het meest met het onze overeen), die hij als volgt indeelde: 3 patiënten met myelitis transversa, 16 met zuiver encefalitische verschijnselen, 5 gemengd (encefalomyelitis) en de overblijvende 3 met focale symptomen zonder tekenen van encefalitis.

In zijn materiaal waren 2 revaccinaties. Miller komt dus tot 10 % myelitiden.

CONYBEARE (1948) gaf in zijn overzicht van 222 Engelse gevallen, voorgekomen in de periode 1927-1946, de volgende procentuele indeling:

| | |
|---|---|
| myelitis zonder encefalitis | 10 % |
| encefalomyelitis | 10 % |
| encefalitis | 75 % |
| meningeale reacties | 5 % |

Zijn materiaal was heterogeen: burgers (mannen, vrouwen, kinderen) en militairen.

Bij de 27 door KEYZER en NIEUWENHUIS (1947) beschreven e.p.v.-gevallen, geconstateerd te Tilburg in 1947 onder kinderen van 7-16 jaar, kwam slechts één geval van myelitis voor.

Wij hebben sinds 1952 een 36-tal ziektegeschiedenissen van patiënten, van wie wij het merendeel zelf gezien hebben, voor zover het mogelijk was, bijgewerkt. Ons materiaal is als volgt onder te verdelen:

| | |
|---|---|
| Burgers | totaal 14, van wie 5 vrouwen en 9 mannen. |
| Militairen (Land-, Luchtmacht en Marine) | totaal 22, allen mannen. |

Ons materiaal zullen wij als volgt onderverdelen:

| | | |
|---|---|---|
| a. | Gevallen met in hoofdzaak symptomen van encefalitis | (15): 41,7 % |
| b. | Gevallen met in hoofdzaak symptomen van meningitis | ( 4): 11,1 % |
| c. | Gevallen met symptomen van meningo-myelo-encefalitis | (10): 27,8 % |
| d. | Gevallen met in hoofdzaak symptomen van myelitis | ( 7): 19,4 % |
| e. | Gevallen met in hoofdzaak symptomen van het perifere zenuwstelsel | ( 0): 0,0 % |

Wij vinden het niet juist om te spreken van „zuivere encefalitis", of van „myelitis zonder encefalitis", daar wij menen, dat altijd het gehele centrale zenuwstelsel bij de ziekte betrokken is. Naarmate onze diagnostiek fijner wordt zal dit blijken. In geval van een „zuivere" myelitis bijvoorbeeld, kan het elektro-encefalogram grove afwijkingen tonen — verdwijnend bij herstel — zonder dat cerebrale symptomen aanwezig zijn of met het gewone routine-onderzoek worden gevonden.

Lina Suppan (1937) stelde reeds voor, niet meer van een encephalitis doch van een encephalomyelitis postvaccinalis te spreken. In 35 gevallen, waarbij pathologisch-anatomisch onderzoek niet alleen tot de hersenen beperkt werd, doch zich ook tot het ruggemerg uitstrekte, werden altijd in beide organen afwijkingen gevonden.

Er zijn in ons betrekkelijk kleine materiaal (nog) geen evidente verschillen op te merken in het beloop tussen de gevallen van militairen en burgers, zodat ze gezamenlijk zullen worden behandeld.

*a. Gevallen met in hoofdzaak symptomen van encefalitis*

Meestal één of meer dagen nadat de enteling de vaccinatiereactie achter de rug heeft, soms zelfs nadat het werk al hervat is, gaat de temperatuur weer stijgen en wordt over hoofdpijn geklaagd; misselijkheid en braken kunnen zich voordoen. De patiënt wordt onrustig (delirant); somnolentie, sopor of coma kunnen optreden. Deze verschijnselen kunnen zich zeer snel ontwikkelen. In ons materiaal treffen wij drie gevallen aan van gevaccineerden, die 's avonds „gezond" naar bed waren gegaan en de volgende ochtend soporeus of comateus werden aangetroffen (één vrouw, twee mannen; de vrouw overleed bij aankomst in het hospitaal, één man succombeerde 4 dagen na opname, de overblijvende herstelde).

Miller (1953) beschrijft eveneens zulke foudroyant verlopen gevallen. In zijn materiaal waren dit 4 van de 27.

Bij neurologisch onderzoek blijkt, dat nekstijfheid, een positieve Kernig of Brudzinsky niet altijd aanwezig zijn.

De peesreflexen kunnen zich zeer grillig gedragen; van zeer hoog met een ongedempte clonus, tot volledig opgeheven. Dit laatste ziet men bijvoorbeeld in het diepe coma. Van uur tot uur, bij wijze van spreken, kunnen de reflexen verschillend zijn. Verschillen tussen links en rechts komen voor.

Pathologische reflexen, zoals die volgens Babinski, Chaddock, Oppenheim e.a. treden, naar onze ervaring niet vaak op. Aan de bovenste extremiteiten kunnen de reflexen van Mayer en Leri ontbreken.

De buikhuid- en cremasterreflexen zijn wel eens verlaagd, c.q. opgeheven.

Bij het oogonderzoek kan men soms een nystagmus vinden. De pupillen reageren vrijwel altijd. Een enkele maal is er een anisocorie. De corneareflex, welke zelden wordt nagegaan, kan ontbreken. In fundo worden soms wazige papillen gezien.

Wat betreft de motoriek het volgende:

De extremiteiten liggen soms volkomen passief neer; er bestaat dan een hypotonie. Hypertonie komt ook voor; deze kan bij eenzelfde patiënt zeer wisselen. Eénmaal was er een stijfheid, gelijkende op die bij decerebratie.

Werkelijke insulten vinden wij tweemaal vermeld. Eénmaal als begin van de verschijnselen, de andere keer toen de patiënt reeds enige dagen ziek was. Wanneer een patiënt bij of weer bij bewustzijn is, kan soms met de vinger-neus- of knie-hakproef een ataxie worden gevonden.

Viermaal staat in de lijsten een aantekening over trismus.

Vrijwel altijd bestaat er een retentio urinae et alvi. Incontinentie komt minder frequent voor. De beide bovenvermelde patiënten met insulten hadden incontinentia vesicae.

Ook bulbaire verschijnselen vonden wij opgetekend. Zo kan de ademhaling gestoord zijn, onregelmatig, hortend en stotend, diep en zuchtend, en het type van Cheyne-Stokes vertonen. Verlammingen kunnen optreden, zodat beademing noodzakelijk wordt.

Slikstoornissen werden zeer zelden gezien.

Uitval van hersenzenuwen kwam in ons materiaal ook voor. De nervus facialis was 3 maal (enkelzijdig) paretisch, een abducensparese werd éénmaal geconstateerd; éénmaal stond aangetekend een strabismus, zonder dat bleek, welke oogspierzenuw gestoord was en ten slotte viel ook éénmaal de octavus uit (er ontstond een blijvende binnenoordoofheid en uitval van het vestibulaire apparaat).

Eén patiënt toonde zeer lastige reukhallucinaties.

De koorts kan verschillend hoog zijn. Naast patiënten met weinig verhoogde lichaamstemperatuur werden ook gevallen met hyperpyrexie gezien, waarbij temperaturen tot 41,3° werden bereikt.

Zoals reeds bij de vaccinatiereactie werd opgemerkt, kunnen sommige patiënten excessief transpireren.

Als vasomotorische stoornissen, misschien van centrale oorsprong, ziet men soms erythemateuze vlekken, op de huid van borst en buik bijvoorbeeld, van verschillende vorm en grootte, „komen en gaan".

In deze groep kwamen vier sterfgevallen voor:

1. een man met een ademhalingsverlamming stierf in coma aan een longcomplicatie op de 8e ziektedag;

2. een man overleed hyperpyretisch (temp. 41,3°), na 6 dagen ziek geweest te zijn;
3. een man werd soporeus in bed aangetroffen en stierf in coma na een ziekteduur van 4 dagen;
4. een vrouw werd 's ochtends in bed comateus aangetroffen en overleed kort na het transport naar het ziekenhuis op de onderzoektafel.

Bij het laboratoriumonderzoek werden in alle gevallen afwijkingen van het lumbaalvocht aangetroffen; altijd een vermeerderd cellenaantal, minder vaak een verhoogd „totaal eiwit"; het suikergehalte was meestal normaal. Voor zover de colloïdcurven werden bepaald waren deze (licht) pathologisch.

Deze groep met in hoofdzaak encefalitische verschijnselen omvatte 15 patiënten (2 vrouwen en 13 mannen).

*b. Gevallen met in hoofdzaak symptomen van meningitis*

Hierover kunnen wij kort zijn. Wij beschikken slechts over vier gevallen (mannen).

De symptomen kunnen wij het best vergelijken met die van een meningitis serosa. Er zijn ook steeds afwijkingen van het lumbaalvocht. De patiënt krijgt hoofdpijn, pijn in de nek. Er bestaat nekstijfheid, een positieve Kernig en Brudzinski. De peesreflexen zijn levendig of laag. Eenmaal was er een eenzijdige Babinski. Het sensorium was niet in belangrijke mate gestoord (éénmaal trad een kortdurende somnolentie op).

Zappert (1939) zou enige van deze ziektebeelden abortieve vormen van e.p.v. noemen.

Merkwaardig is, dat bij de militairen (3 van de 4) de meningitis zich ontwikkelde in aansluiting aan de vaccinatiekoorts. Er was in deze gevallen dus geen derde koortstop.

*c. Gevallen van meningo-myelo-encefalitis*

In het begin is de symptomatologie gewoonlijk dezelfde als bij groep a en b. Wanneer de patiënt „bij" begint te komen constateert men, dat bepaalde extremiteiten niet normaal kunnen worden bewogen. Een tijdens het coma bestaande hyperreflexie kan in een areflexie veranderen. Er ontstaat een slappe parese, die zich later, soms na een spastisch stadium met pathologische reflexen, herstelt. Ook het omgekeerde, namelijk dat een areflexie in een hyperreflexie (al of niet met pathologische reflexen) overgaat, komt voor.

Cremaster- en buikhuidreflexen, voor zover al niet opgeheven, verdwijnen bij een enigszins uitgebreide aandoening. Wordt sensibiliteitsonderzoek mogelijk, dan vindt men subjectieve en objectieve stoornissen van de diverse kwaliteiten, verschillend in uitbreiding en intensiteit. De grenzen zijn meest segmentair, doch behoeven niet symmetrisch te zijn. Soms wordt over onaangename paresthesieën geklaagd; al met al, het symptomencom-

plex van een myelitis transversa blijkt aanwezig te zijn. Verbetering van de verschijnselen gaat hand in hand met die van de encefalitis.

Blaas- en rectumfunctie waren in al onze gevallen gestoord. Er bestond meest een retentie.

Wanneer men tijdens de reconvalescentie elektromyografisch onderzoek verricht, blijken in verschillende niveaus enkele perifere neuronen te zijn uitgevallen, ook bij die spieren, die niet paretisch waren geweest.

De liquor toonde in al onze gevallen afwijkingen.

*d. Gevallen met in hoofdzaak symptomen van myelitis*

Deze vormen een groep met uiteindelijk de symptomatologie van een geleidingsonderbreking in een dwarse doorsnede van het ruggemerg.

Het ziektebeeld kan op uiteenlopende wijzen beginnen. Ter illustratie enige voorbeelden.

1. Militair. Op de 14e dag p.v., nadat hij reeds 2 dagen hersteld was van zijn vaccinatiereactie en weer lichte werkzaamheden had verricht, kreeg hij plotseling een nieuwe temperatuursverhoging tot 40°; er ontwikkelden zich acuut de verschijnselen van een ,,dwarslesie" ter hoogte van Th. 1.

2. Emigrante. Kreeg na inenting last van obstipatie, waartegen geen kruid gewassen bleek. Ten langen leste probeerde zij op aanraden van medelevende buren een ,,oud doch probaat middel": het zitten op een pot de chambre gevuld met heet water. Toen zij uiteindelijk onverrichter zake opstond, bleek zij uitgebreide brandwonden gekregen te hebben, zonder hier iets van te hebben gevoeld.

3. Militair. Kreeg na een korte wandeling hevige pijnen in beide benen. De volgende dag zakte hij bij het opstaan door zijn knieën, daar zich een parese ontwikkeld had.

4. Militair. Begin der klachten met mictiestoornissen.

Wij hebben de indruk, dat de koorts bij de myelitis postvaccinalis veel minder uitgesproken is, dan bij de drie andere groepen. Meestal is er een lichte verhoging, de temperatuur kan ook normaal blijven.

Na enkele uren of dagen is het volledige beeld ontwikkeld, voor de beschrijving waarvan wij verwijzen naar de symptomatologie van de myelitis in het vorige punt.

Tweemaal zagen wij een opstijging optreden. Bij de bovengenoemde emigrante werden ten slotte ook de handen paretisch. Bij de onder 3 genoemde militair ontstond er een parese van de rechter arm met stoornissen in de ademhaling (de onderste thorax-musculatuur deed niet meer mee). Hiermede was het proces nog niet afgelopen. Er ontstond opnieuw koorts met verschijnselen van kortdurende meningeale prikkeling, een passagère parese van de n. facialis en het syndroom van Horner rechts.

Een vrijwel analoog geval beschreven De Busscher en Radermecker (1949) bij iemand, die tegen pokken en tyfus werd gevaccineerd. Op de 28e dag p.v. ontstonden plotseling de verschijnselen van een dwarslesie. De verlammingen ascendeerden, er ontstonden bulbaire verschijnselen

en na 5 dagen overleed de patiënt plotseling. Histopathologisch werden de typische veranderingen van een e.p.v. aangetroffen.

In de liquor werden altijd afwijkingen gevonden. Soms waren de waarden voor het totaal eiwit zeer hoog, bijvoorbeeld 320 mg %, zodat enkele malen een dissociation albuminocytologique bestond, welke — althans in het begin — de diagnose op een Guillain-Barré deed stellen.

Ook hier vindt men, wanneer men elektromyografisch onderzoek doet, uitval van perifere neuronen.

Als gevolg van de mictiestoornis ontstaat gemakkelijk een cystitis. Vijf van de zeven patiënten leden hieraan. Zelfs is een vrouw enkele maanden na het begin der ziekte aan een opstijgende urine-infectie overleden.

Restverschijnselen ziet men vooral in de gevallen, waarin het ruggemerg aangedaan is geweest.

*e. Gevallen met in hoofdzaak symptomen van het perifere zenuwstelsel*

Aandoeningen van het perifere zenuwstelsel na vaccinatie zijn een enkele maal beschreven.

In het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde van 15 februari 1930 wordt de ziektegeschiedenis vermeld van een $1^1/_2$-jarig kindje, dat na primovaccinatie een slappe parese toonde van de geënte arm. De diagnose werd op „neuritis" gesteld.

Uiberall (1952) beschreef twee gevallen van postvaccinale polyneuritis tijdens de massavaccinatie in Santiago di Chili.

Heyman (1951) legde bij een 4 maanden oud kindje verband tussen een voorafgaande vaccinatie en de 12 dagen erna optredende perifere facialisparalyse rechts, welke dertien dagen later gevolgd werd door eenzelfde aandoening aan de linkerkant.

In een medisch archief vonden wij de volgende ziektegeschiedenis:

N.N. wordt in een militair hospitaal opgenomen 9 dagen na een primovaccinatie wegens een heftige reactie. De dag tevoren had hij bemerkt, dat hij „scheef lachte".

Behalve koorts tot 38,8 °C, een perifere facialis-parese rechts, een gezwollen lymfklier in de linkeroksel en twee indrogende pokpuisten op de linker bovenarm, worden geen verdere bijzonderheden gevonden.

Na herstel van de vaccinatiereactie verbeterde de parese door de toegepaste galvanische prikkelingstherapie snel.

Ook gevallen van radiculitis — wij spraken hier reeds over — worden beschreven. (Drouet et al. 1955, Magrí en Bisiach 1960). In tabel 51 vermelden wij een patiënt, bij wie de diagnose gesteld was „encefalo-myeloradiculitis" (patiënt no. 12).

*Recidieven*

Het „Encephalitis-rapport" 1932 vermeldt reeds de mogelijkheid van het vóórkomen van recidieven, een terugkeer van neurologische verschijnselen, enkele maanden na genezing. Het is de vraag, of deze verschijnselen inder-

daad als een echt recidief moeten worden beschouwd dan wel of zij de uiting zijn van een nieuwe ziekte.

De kans op een „echt recidief" wordt groter, naarmate de verschijnselen eerder optreden na een periode van genezing.

MILLER (1953) spreekt van een „relapse" bij een terugkeer van neurologische verschijnselen na 15 dagen, van een „recurrence" toen dit geschiedde respectievelijk na 3 en 6 maanden.

Ook HAUSMANN (1950) beschrijft een „recidief" (bij patiëntje no. 1 van de op blz. 141 beschreven stamboom).

Ook in ons materiaal komen ziektegevallen voor, waarbij men van een recidief zou kunnen spreken (blz. 205). Wij laten het hierbij.

Wij gaan niet in op het belang, dat sommigen aan deze recidieven hechten in verband met het vraagstuk van de „verwantschap" van de postvaccinale encefalitis met de acute gedissemineerde encefalomyelitiden, waarbij een recidief geen uitzondering is.

### *Restverschijnselen*

Toen in 1925 VAN BOUWDIJK BASTIAANSE et al. een overzicht gaven van 34 gevallen, konden zij nog melden: „aucun des enfants n'a eu de séquelles".

In 1931 echter, bij de bespreking van 138 ziektegevallen, deelde VAN BOUWDIJK BASTIAANSE mede, dat 6 hiervan bij een na-onderzoek, dat enkele jaren later plaatsvond, restverschijnselen bleken te hebben. Uit zijn bespreking blijkt echter niet of bij alle 138 gevallen het na-onderzoek was verricht. Ons inziens is dit niet het geval, zodat de frequentie niet kan worden opgegeven.

Er verschenen hoe langer hoe meer publikaties, waaruit bleek, dat de oude opvatting, volgens welke een encephalitis postvaccinalis òf dodelijk verliep òf genas zonder restverschijnselen achter te laten, talrijke uitzonderingen telde.

Restverschijnselen werden al spoedig vermeld in het Engelse en Nederlandse Encefalitisrapport, door KUDELKA (1932) (die echter ook de opmerking maakte, dat sommige ex-patiëntjes de knapsten van hun klas waren), KRAUSE (1930), DUKEN (1931), SCHUURMANS STEKHOVEN (1937) en anderen. Ook in het verslag van de Staatscommissie inzake de vaccinatie, ingesteld bij Koninklijk Besluit van 20 januari 1938, worden zij beschreven.

Enkele meer recente publikaties zijn van PUNTIGAM (1950), SCHACHTER (1952), MILLER (1953), CREZÉE (1953), E. MÜLLER (1955), PUNTIGAM en BERGER (1956), HERRLICH et al. (1956), VALLAT et al. (1957), CHOREMIS et al. (1959).

Als resttoestanden worden beschreven: schade aan het intellect, hoofdpijnen, slapeloosheid, emotionaliteit, nervositeit, angsttoestanden, karakterveranderingen, choreatische en athetotische bewegingen, petit mal, epilepsie, hemiplegie of -parese, gehele of gedeeltelijke uitval van zenuwen, paraplegieën, oogafwijkingen door neuritis retrobulbaris, spraakstoornis-

sen, stoornissen in de blaasontlediging, diabetes. De frequentie wordt zeer verschillend opgegeven. In 1938 schrijven KAISER en ZAPPERT: „Von sämtlichen 110 Fallen wies kein einziger bedeutsame Störungen von seiten des Nervensystems auf." De auteurs vonden wel degelijk stoornissen, die zij echter voor de werkzaamheden van de patiënten niet belangrijk achtten.

MILLER bovengenoemd, zegt dat in de Anglo-Amerikaanse literatuur de resttoestanden worden onderschat, en FASQUELLE (1958) vindt, dat zij zeldzaam zijn. E. MÜLLER noemt een frequentie van 10 %.

JACOB (1956) citeert verschillende auteurs: resttoestanden zijn exceptioneel, zeldzaam of ongewoon; in de regel treedt volkomen genezing op. Er wordt betwijfeld of resttoestanden als gevolg van een encephalitis postvaccinalis voorkomen; zij treden op in 6-10% (DAGNELIE), 17,5 % (ECKSTEIN), 14 % (MÖLLER) der gevallen.

Veel ongunstiger zijn de conclusies van HERRLICH et al., en PUNTIGAM en BERGER (1956). De eersten gingen het lot van 78 gevallen na. Hiervan bleken er 40 te zijn overleden. Van de overlevenden hadden niet minder dan 22 één of meer restverschijnselen, dus 57 %! De auteurs vonden spastische paresen (12 ×), convulsies (7 ×), loopstoornissen (2 ×), achterlijkheid (7 ×), binnenoorbeschadiging (1 ×), speekselvloed (3 ×), duizeligheid (1 ×), stoornissen in de concentratie (1 ×), achterlijkheid in spreken (1 ×), karakterstoornissen aanleiding gevend tot opvoedingsmoeilijkheden (3 ×). Voorwaar een indrukwekkend percentage! Opgemerkt dient te worden, dat een gedeelte van hun gevallen katamnestisch werd onderzocht. De auteurs maken de opmerking, dat zij soms restverschijnselen vonden bij patiënten, die als vrij daarvan uit het ziekenhuis waren ontslagen. De frequentie is in beide geslachten gelijk; zij wordt hoger bij de kinderen, bij wie de vaccinatie boven de 4-jarige leeftijd werd verricht.

Even indrukwekkend zijn de cijfers van PUNTIGAM en BERGER. Door hen werden 178 gevallen, 5-20 jaar na hun encephalitis postvaccinalis onderzocht. Slechts 41,5 % was zonder restverschijnselen. De anderen hadden subjectieve bezwaren en (of) objectieve neurologische verschijnselen overgehouden. De grote meerderheid van de patiënten kon wèl werken.

JACOB zegt, dat de frequentie van de restverschijnselen van verschillende factoren afhankelijk is, zoals: de leeftijd waarop gevaccineerd wordt, de nauwkeurigheid waarmede het onderzoek gebeurt, de zekerheid waarmede de diagnose vaststaat en de tijd, verlopen tussen de ziekte en het naonderzoek. Bij militairen, zegt JACOB, speelt de kwestie van de schadeloosstelling, over de gevolgen van een in dienst verrichte vaccinatie, een rol.

MILLER deed een na-onderzoek van 27 gevallen onder militairen. Acht hiervan bleken te zijn overleden. De 19 overblijvende gevallen werden 2-12 jaar na hun ziekte onderzocht; zij toonden allen in meer of mindere mate restverschijnselen: af en toe bedwateren als enig restsymptoom, of hoofdpijn, reflexafwijkingen, gevoelsstoornissen, angsttoestanden, dysartrie, atactische verschijnselen, epilepsie, paraparesen, parkinsonisme (1 geval), veranderingen van de persoonlijkheid, met sociale moeilijkheden.

Wij zijn in de gelegenheid geweest de ziektegeschiedenissen na te gaan van 76 militairen, allen ziek geworden in de periode 1946-1959 na een primovaccinatie. Sommigen hadden hierbij zeker tevens een injectie met cholera-tyfus-paratyfus A- en B-vaccin ontvangen.

De indeling in de vier rubrieken is als volgt:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Rubriek | I | 43 | 12 | sterfgevallen |
| „ | II | 11 | geen | „ |
| „ | III | 14 | „ | „ |
| „ | IV | 8 | „ | „ |
| Totaal | | 76 | 12 | sterfgevallen. |

Wat betreft de frequentie van de restverschijnselen mogen wij aannemen, dat er geen over het hoofd zijn gezien. Iedere militair toch, die meent iets van zijn vaccinatie te hebben overgehouden, vraagt onmiddellijk om schadeloosstelling, en wordt door geneeskundige commissies periodiek aan een onderzoek onderworpen. Deze commissies gaan niet over één nacht ijs; inlichtingen worden gevraagd aan huisartsen, werkgevers, soms aan burgemeesters. Simulanten en aggravanten worden grotendeels „er uit gehaald".

Wij vonden de hieronder volgende restverschijnselen:

*Rubriek I.*

a. Hoge armreflexen.
   Knijpkracht linker- en rechterhand verminderd.
   Verminderde visus. Rechter fundus bleek.
   Nervositeit, prikkelbaarheid, vergeetachtigheid.
b. Hemiplegie rechts.
   Alexie, spraakstoornissen.
   Dementie.
c. Syndroom van een volledige dwarslesie.
d. Karakterveranderingen
   (driftig, opvliegend, moeilijk).
e. Debilitas (post of propter ?).
f. Hoofdpijnen.
   Gevoelsstoornissen van de onderste lichaamshelft vanaf de navel: hypesthesie, hypalgesie.
g. Spitsvoet links.
   Reflexverschillen aan de onderste extremiteiten.
h. Uitval van linker nervus acusticus.
i. Geringe nog steeds verbeterende paresen van enkele spierbundels van de onderste extremiteit.

Niet als restverschijnselen waren gerekend: éénmaal een licht verschil in pupilgrootte en éénmaal een verschil in de kniepeesreflexen.

Eén militair toonde nog lichte afwijkingen in het elektro-encefalogram zonder andere verschijnselen, toen hij zich aan verdere controle onttrok.

*Rubriek II.*

a. Karakterveranderingen
(psychopatisering).
b. Mictiestoornissen (af en toe incontinentie), impotentie.
Blaasschrompeling.
Paresthesieën, en dysesthesieën van onderste extremiteit.
Kracht in linkerbeen afgenomen.
c. Glycosurie.

Niet medegerekend: een geval van convergentiezwakte.

*Rubriek III.*

a. Hoge kniepeesreflexen.
Uvula naar rechts afgeweken.
Rechter mondhoek naar rechts opgetrokken.
Bewegingen licht atactisch.
b. Opvallend stil geworden.
Af en toe schokken in rechterbeen.
Tic in het gelaat.
c. Hoofdpijnen.
Vergeetachtig geworden.
d. Angsttoestanden en dromen („van huis uit" een degeneratief persoonlijkheidstype).
Flauw vallen.
e. Duizeligheid.
Traag geworden.
Vergeetachtigheid.
Verward.
Raakt spoedig de draad van een gesprek kwijt en wordt incoherent.
f. Karakterveranderingen: psychopatisering.

*Rubriek IV.*

a. Narcolepsie.
Epileptiforme aanvallen.
b. Lichte reflexafwijkingen aan de benen.

De militairen werden 1-8 jaar onder controle gehouden, tot een stationaire toestand was bereikt.

Wanneer wij aannemen, dat de patiënt i van rubriek I volledig zal herstellen, dan vinden wij in deze rubriek bij 8 van de 31 in leven gebleven patiënten restverschijnselen, dus bij 26 %.

In rubriek II is dit aantal 3 op 11 of 27 %, in rubriek III 6 op 14, d.i. 43 % en tenslotte in rubriek IV 2 op 8 of 25 %. Alle rubrieken tezamen 19 op 64 of 29,7 %.

Met de moderne revalidatiemethoden kunnen restverschijnselen nog na jaren verbeteren c.q. volledig worden gecompenseerd.

### *Het ziektebeeld bij de zuigeling*

Wanneer wij hier kortheidshalve spreken van zuigelingen, bedoelen wij de kinderen onder de leeftijd van 2 jaar. De ziekte, die men bij hen als encephalitis postvaccinalis diagnostiseert, is niet op één lijn te stellen met die bij oudere kinderen en volwassenen.

Toen wij onze voorbereidingen troffen voor het epidemiologische onderzoek en het ziektebeeld van de e.p.v. bestudeerden aan de hand van de tot en met 1951 beschikbare gegevens, sprongen direct verschillen in het oog. Deze verschillen kwamen tot uiting in:

a. de symptomatologie,
b. de incubatietijd,
c. de indeling in de vier rubrieken,
d. eventueel de tijdsduur, verlopen tussen de vaccinatie en de dood,
e. eventueel de tijdsduur verlopen tussen het begin van de e.p.v. en de dood.

Meer dan een lange beschrijving dit kan doen, worden de punten b t/m e verduidelijkt door de figuren 14 t/m 18.

Uit deze figuren blijkt dat bij de zuigeling, in vergelijking met het beeld bij de ouderen:

1. de gemiddelde incubatietijd korter was (fig. 14 en 15);
2. veel minder zekere gevallen werden gediagnostiseerd (fig. 16);
3. bij de letaal verlopende gevallen de dood eerder optrad (fig. 17);
4. de sterfte gelijkmatiger over de postvaccinale periode verdeeld was (fig. 18).

Wanneer men verder uit figuur 17 ziet, dat bij 5 van de 25 sterfgevallen de dood samenviel met het begin van de e.p.v., maakt men meteen kennis met één van de karakteristica van het ziektebeeld bij de zuigeling: de mors subita. Om niet in herhalingen te vervallen, verwijzen wij naar datgene, wat wij hierover op blz. 42 met betrekking tot de vaccinatiereactie van de zuigeling hebben gezegd.

Een ander kenmerk is de convulsie. Wanneer wij deze thans als symptoom van de e.p.v. van de zuigeling noemen, rijst onmiddellijk de vraag — vooral daar de stuipen meestal tijdens de koorts bij de vaccinatiereactie optreden — in wèlke gevallen wij dan van een „gewone" febriele convulsie moeten spreken, zoals wij die bij allerlei mogelijke, met temperatuursverhoging gepaard gaande extracraniale processen aantreffen, bijvoorbeeld bij een „griepje" of een tonsillitis.

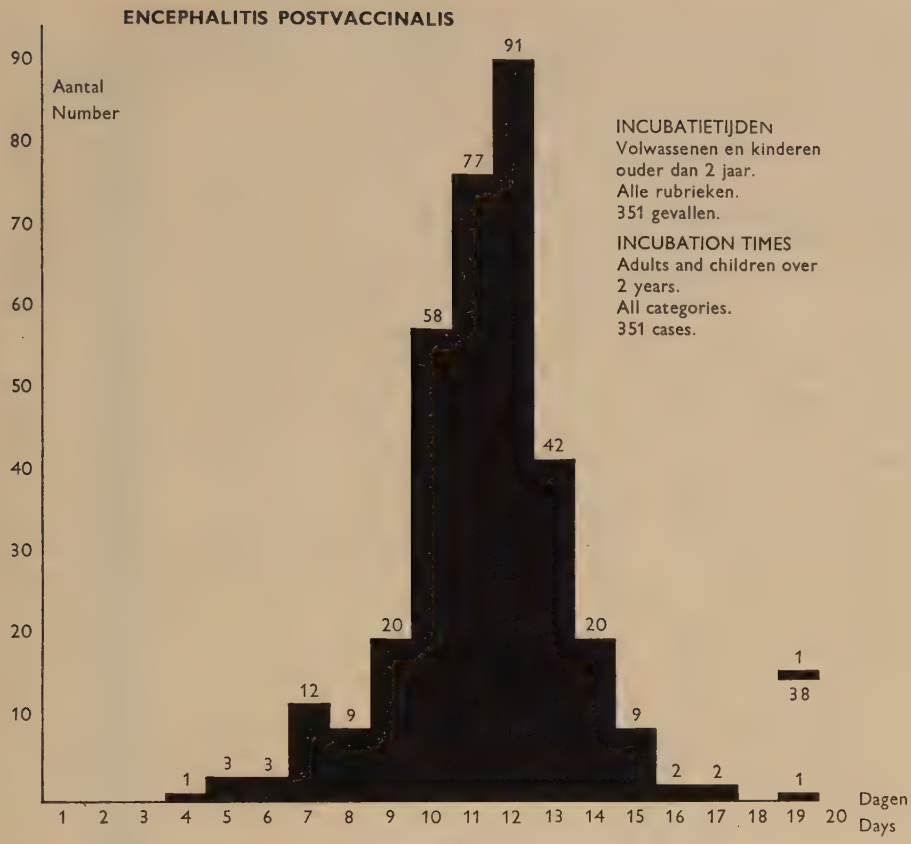



Fig. 14

In deze laatste gevallen denkt men er niet onmiddellijk aan, van een encefalitis te spreken; en dit gebeurt wel in geval van pokkenvaccinatie, te meer wanneer de zuigeling na de convulsie een hemiparese toont, een restverschijnsel overhoudt of zelfs succombeert, of wanneer de stuipen zich in de loop van enkele dagen herhalen; verschijnselen, welke niet bij de gewone febriele convulsies passen. Van een febriele convulsie kan bovendien geen sprake zijn, wanneer de zuigeling geen koorts heeft. In de laatste tijd wordt gepropageerd de primovaccinatie zo spoedig mogelijk na de geboorte te verrichten. Zo werd een 41 dagen oud kind ingeënt. De vaccinia verliep zonder temperatuursverhoging; op de achtste dag na de vaccinatie echter, een tijdstip, waarop de koortsstuipen normaliter kunnen optreden, kreeg het kind 3 maal een convulsie.

Wanneer dan een andere oorzaak, bijvoorbeeld epilepsie of spasmofylie, kan worden uitgesloten, hangt de diagnose dikwijls af van de klinische blik,

of het klinische gevoel, van de medicus. Er wordt dan gesproken van een koortsstuip, meningismus, cerebrale prikkeling, encefalopathie of van een encefalitis na pokkenvaccinatie. Lumbaalpunctie wordt dan ook, helaas, niet systematisch gedaan c.q. herhaald. Wanneer deze wel gebeurt en men afwijkingen vindt in de liquor — die weliswaar meestal licht zijn, zoals een lichte pleiocytose (bijvoorbeeld 96/3), met een licht verhoogde totaal eiwit- en glucosewaarde, maar die bij de volwassene zeker de diagnose postvaccinale encefalitis zouden wettigen —, staat men in dubio. Zijn deze convulsies en de afwijkingen in de liquor het gezamenlijke gevolg van een aandoening van de hersenen, of berusten deze liquorafwijkingen op een aandoening van de hersenen, te voorschijn geroepen door de convulsie? De beantwoording van de vraag heeft consequenties voor de profylaxe.

In het eerste geval zal men zich moeten afvragen met welke maatregelen of middelen de hersenaandoening zou kunnen worden voorkomen; in het tweede, hoe men het optreden van de convulsies kan verhinderen (zie bijvoorbeeld de volgende ziektegeschiedenis).

Volgens LIVINGSTON (1954) is de jongste leeftijd waarop hij „simple febrile convulsions" zag optreden 3 maanden en de oudste 5-6 jaar. Hij baseert deze conclusie op een onderzoek van 4158 kinderen, van wie hij velen meer dan 10 tot 15 jaar kon vervolgen, die allen wegens convulsies in een kliniek waren opgenomen; 498 kinderen kregen hun eerste stuip bij een koortsaanval. Niet minder dan 282 (57 %) onder hen, bleken later aan epilepsie te lijden.

Wij hebben van 1952 af tot het moment van de bewerking van dit proefschrift, 47 ziektegeschiedenissen c.q. sectieverslagen verzameld of ter

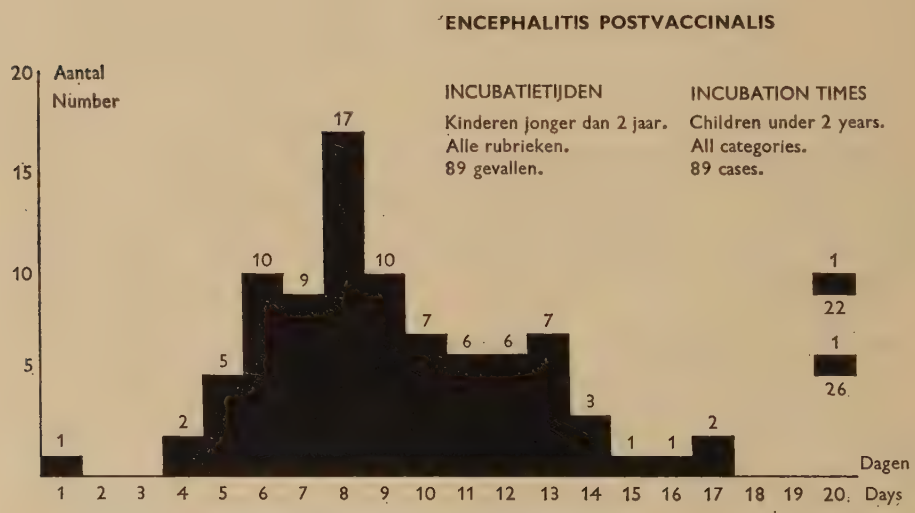



Fig. 15

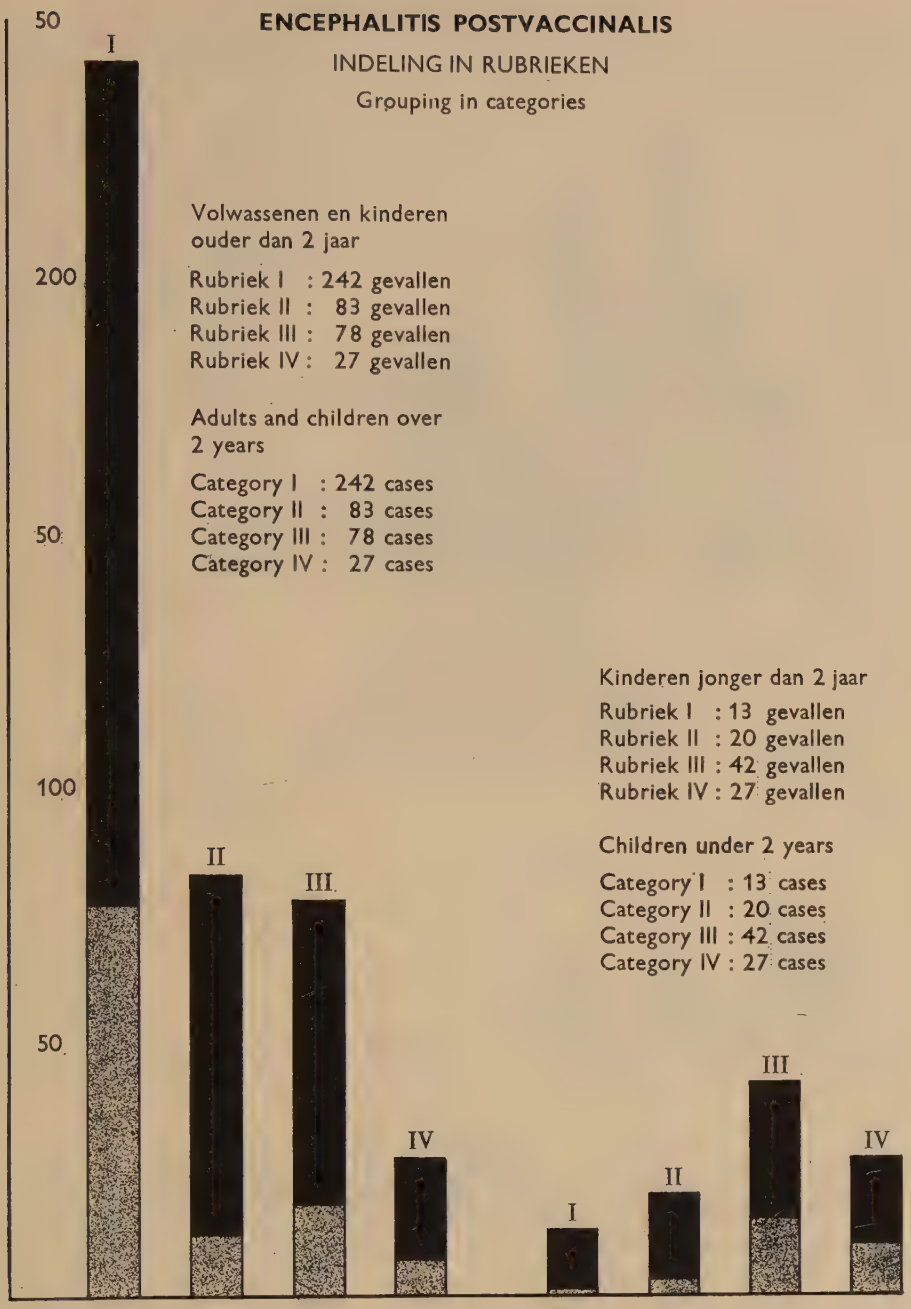

ENCEPHALITIS POSTVACCINALIS
INDELING IN RUBRIEKEN
Grouping in categories
Volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar
Rubriek I : 242 gevallen
Rubriek II : 83 gevallen
Rubriek III : 78 gevallen
Rubriek IV : 27 gevallen
Adults and children over 2 years
Category I : 242 cases
Category II : 83 cases
Category III : 78 cases
Category IV : 27 cases
Kinderen jonger dan 2 jaar
Rubriek I : 13 gevallen
Rubriek II : 20 gevallen
Rubriek III : 42 gevallen
Rubriek IV : 27 gevallen
Children under 2 years
Category I : 13 cases
Category II : 20 cases
Category III : 42 cases
Category IV : 27 cases
50
200
50
100
50
I
II
III
IV
I
II
III
IV
sterfgevallen
death cases

Fig. 16

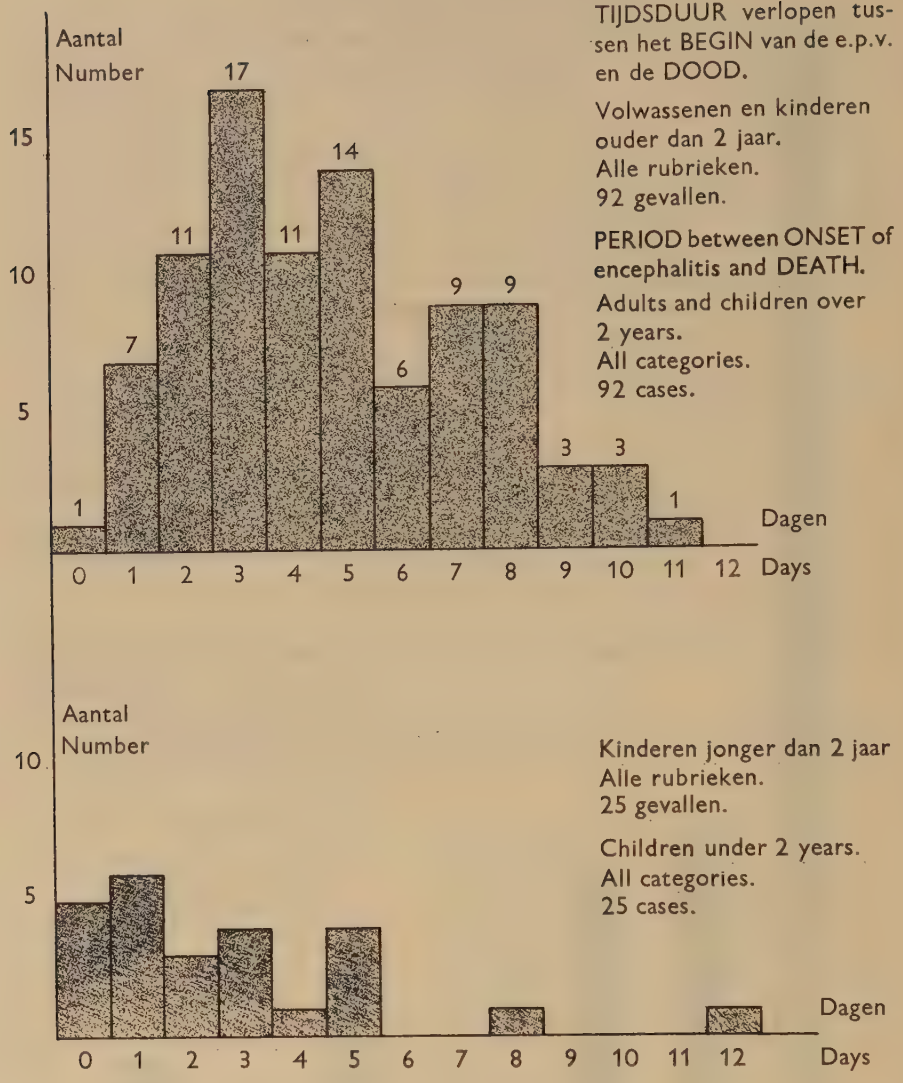



Fig. 17

inzage gekregen van zuigelingen, ziek geworden en overleden enkele dagen na een pokkenvaccinatie. Onder deze 47 waren 22 sterfgevallen. Zes hiervan werden dood in bed gevonden, drie waren acuut ziek geworden en succombeerden nog vóór het vervoer naar een ziekenhuis had kunnen plaatsvinden. De overige 13 behoorden tot de 38 opgenomen kinderen, van wie het verblijf in het ziekenhuis varieerde van enkele minuten tot weken.

In 22 gevallen vormden stuipen het begin van de ziekte of werden deze na korte tijd door de dood gevolgd (10 maal). Wanneer men de beschrijving

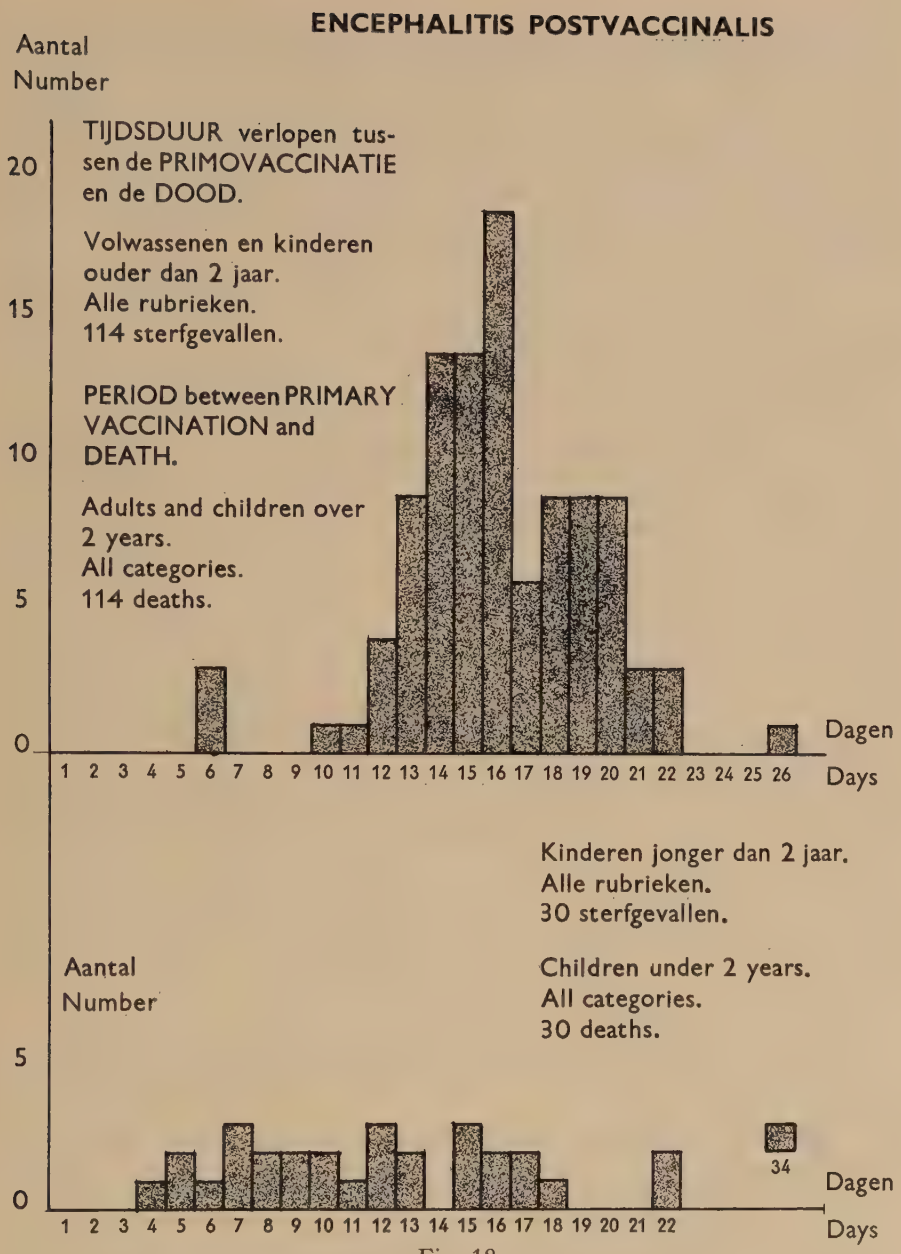

ENCEPHALITIS POSTVACCINALIS
Aantal
Number
TIJDSDUUR verlopen tussen de PRIMOVACCINATIE en de DOOD.
Volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar.
Alle rubrieken.
114 sterfgevallen.
PERIOD between PRIMARY VACCINATION and DEATH.
Adults and children over 2 years.
All categories.
114 deaths.
20
15
10
5
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
Dagen
Days
Kinderen jonger dan 2 jaar.
Alle rubrieken.
30 sterfgevallen.
Children under 2 years.
All categories.
30 deaths.
Aantal
Number
5
0
34
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
Dagen
Days

Fig. 18

van ECKSTEIN (1929) leest, van 92 door hem verzamelde gevallen, valt het op, dat bij de kinderen onder de 2 jaar de „Krämpfe" de voornaamste symptomen vormden.

Bij drie patiëntjes, die in leven bleven, ontwikkelde zich in aansluiting aan het ziektebeeld een epilepsie. Kregen zij ten gevolge van de koorts hun initiale insult of was de epilepsie symptomatisch? Uitdrukkelijk zij medegedeeld, dat geen systematisch onderzoek naar naverschijnselen werd ingesteld; het getal 3 is dus een minimum.

Van de bovengenoemde 4158 patiëntjes van Livingston, bleken er 2224 (53 %) genuïne epilepsie te hebben, van wie 3 % hun eerste aanval vóór de 2-jarige leeftijd kreeg. Hiermede zal men in de praktijk dan ook rekening moeten houden.

Wij hebben deze moeilijkheid gehad [1]) in het volgende geval:

Een overigens gezonde zuigeling van 9 maanden oud, (kind N), geboren uit gezonde ouders, kreeg na de tweede difterie-kinkhoest-tetanus-vaccinatie langdurige stuipen. De derde injectie werd gegeven onder luminal-diphantoïne-bescherming. Er traden geen stuipen op.

Enige tijd later, tijdens een „griepje" met 40° koorts, reageerde het kind met drie kortdurende convulsies. In verband met vertrek naar tropisch Afrika werd pokkenvaccinatie noodzakelijk.

Hoe moest deze gebeuren?

Begonnen werd met het laten maken van een elektro-encefalogram, waarvan de conclusie luidde [2]): „Dit E.E.G. vertoonde aanvankelijk geen bijzonderheden, maar wanneer de ogen gesloten werden gehouden, traden er spoedig vrij diffuus langzame golven van vrij hoog voltage op. Dit kan waarschijnlijk gedeeltelijk, doch niet geheel door huilen verklaard worden (hyperventilatie).

Het is wel mogelijk, dat de beschreven activiteit, die waarschijnlijk haar oorsprong in de stam heeft, verband houdt met de convulsie, die het kind na inenting heeft gehad, en dat wij hier met een verlaagde convulsie-drempelwaarde te maken hebben."

Besloten werd het kind in te enten met gelijktijdige toediening van vaccinia-reconvalescenten gamma-globuline, ter voorkoming van encephalitis postvaccinalis (hoeveelheid 1 ml 16 %; met de ervaring, die wij nu hebben, had 2—4 ml gegeven kunnen worden) en bescherming met luminal-diphantoïne (2 maal daags 10 mg luminal met 5 mg diphantoïne), ter voorkoming van stuipen.

Inenting geschiedde op 8/1.

Op 15/1 38° koorts. Werd „trekkerig". Opname in een kinderkliniek.

Ofschoon de temperatuur op 16 en 17/1 tot 39,3° en 39° steeg, geen convulsies meer.

Op 18/1 echter een top van 40,1°. Stuip. Daarna daling van de temperatuur.

Ontslag in goede conditie.

In Afrika traden na enkele weken regelmatig convulsies op met een duur van ongeveer 2 minuten.

Anderhalf jaar later werd het kind weer naar Nederland gebracht voor specialistisch onderzoek. Het bleek aan epilepsie te lijden.

Naar onze mening is deze epilepsie *niet* door een cerebrale aandoening, samenhangend met de pokkenvaccinatie, veroorzaakt.

---

1) Zie vraag nr. 9 Ned. T. Geneesk. (1956) **100**, 269.

2) Het elektro-encefalografische onderzoek gebeurde door DR. O. MAGNUS te Wassenaar.

Na convulsies vindt men dikwijls, dat één of meer extremiteiten slecht worden bewogen. Vaak bestaat er een hemiparese. Tweemaal zagen we daarbij een facialis uitvallen, éénmaal een abducens.

In 22 van de 47 gevallen werd dus het klinische beeld in hoofdzaak door convulsies beheerst.

In acht gevallen ontstond een beeld, te vergelijken met het ziektebeeld van de volwassene, waarbij in hoofdzaak encefalitische symptomen optreden. Het kind, dat eerst wat huilerig is geweest en pijnlijk bij aanraken, begint suf te worden, een sufheid, die in coma over kan gaan. De koorts is wisselend, bijvoorbeeld 38°, ook wel 40,3°. Er zijn geen convulsies, hoogstens kleine „trekkingen". Braken kan optreden. Men vindt nekstijfheid, opisthotonus. De fontanel kan gespannen aanvoelen of bomberen. De reflexen zijn wisselend, variërend van opgeheven tot zeer hoog. De extremiteiten voelen soms slap aan, soms is er juist een verhoogde tonus. De ogen kunnen een geconjugeerde deviatie tonen of een nystagmus.

Wanneer het kind uit het coma ontwaakt, kunnen alle symptomen verdwenen zijn; ofwel men vindt een parese van de extremiteiten, of uitval van hersenzenuwen. Eénmaal was er een abducens en een facialis uitgevallen, 2 maal een facialis, 1 maal was er een ptosis.

In alle acht gevallen werden in de liquor afwijkingen gevonden, soms zeer duidelijke, bijvoorbeeld een cellenaantal van 176/3 met een totaal eiwit van 40 mg %.

In deze groep kwamen geen sterfgevallen voor.

Achtmaal werden zuigelingen in uitgedroogde toestand na heftig braken, al of niet gecombineerd met diarree, opgenomen. Zij waren duidelijk toxisch. De temperaturen waren wisselend. Tweemaal was deze rectaal gemeten onder de 36° (35,6°). Deze ondertemperaturen gaan stijgen bij verbetering van de algemene toestand. Koorts kan dan optreden, zelfs tot 40°, waarbij eerst nu de kinderen „trekkerig" kunnen worden.

De kinderen hebben de bekende starende, dwalende blik. Soms zijn ze nekstijf, de reflexen zijn wisselend. Het lumbaalvocht toonde soms vrijwel geen, soms lichte doch duidelijke afwijkingen; bijvoorbeeld cellen 24/3 met een totaal eiwit van 65 mg %.

In deze groep overleden 5 kinderen (éénmaal gecompliceerd met een bronchopneumonie).

Er blijven thans ter bespreking nog drie patiëntjes over. Twee ervan werden in een ziekenhuis opgenomen, nadat zij thuis een periode van braken met sufheid of prikkelbaarheid hadden doorgemaakt.

Na een lange observatieduur werd éénmaal de diagnose gesteld: idiotie na encefalitis na pokkenvaccinatie; het andere patiëntje toonde eveneens een duidelijk achterblijven in geestelijke ontwikkeling; diagnose encephalitis postvaccinalis.

Het overblijvende, overleden patiëntje werd door ons reeds beschreven op bladzijde 44. Door de Kleine Encephalitis Commissie, belast met de

rubricering, werd dit ziektegeval namelijk ingedeeld in de rubriek IV van de postvaccinale encefalitis. Hiervoor zijn verschillende gronden aanwezig, bij de bespreking waarvan wij gedwongen zijn iets mede te delen over de pathologische anatomie.

Alvorens dit te doen behoren wij eerst nog iets te zeggen over restverschijnselen.

Over deze restverschijnselen, voorkomend bij personen, die op zuigelingenleeftijd een postvaccinale encefalitis c.q. encefalopathie hebben doorgemaakt, is men hier te lande totaal niet geïnformeerd. (De cijfers, door VAN BOUWDIJK BASTIAANSE gegeven, betreffen kleuters.) Zij komen voor, méér dan men denkt. Wij hebben hiernaar geen systematisch onderzoek ingesteld, doch ons is bekend, dat enige door ons tijdens de acute ziekte bezochte patiëntjes later in inrichtingen voor spastische kinderen terecht zijn gekomen, dan wel in inrichtingen voor het verplegen van epileptici.

Het is naar onze mening noodzakelijk, dat officiële instanties hiernaar een onderzoek instellen.

## Pathologische anatomie

Zoals uit het voorgaande bleek, spreekt de ene clinicus van koortsstuipen na vaccinatie, de andere van een encefalopathie, van cerebrale prikkeling, of ten slotte van postvaccinale encefalitis.

Bij de bespreking van de vaccinatiereactie van de zuigeling, hebben wij verder de „vaccinatiedood" en de veranderingen die hierbij in cerebro werden aangetroffen, beschreven. Klinische verschijnselen en dood traden hier vroeg op, op een tijdstip, waarop de typische postvaccinale periode (9e-15e dag) nog niet aangebroken was.

Wij hebben toen gezegd, dat men dezelfde cerebrale veranderingen vindt bij kinderen (ERNST DE VRIES), die in de *post*vaccinale periode sterven aan een nu postvaccinaal genoemde encefalitis.

Als voornaamste verschijnselen vond DE VRIES een verhoogd hersengewicht, oedeem en hyperemie; enkele lymfocyten in de meningen of vaatscheden en vaak diffuse ganglionceldegeneratie, soms oligodendrogliacelproliferatie. Beelden, die door velen onder het begrip *encefalopathie* worden samengevat. DE VRIES wijst erop, dat het typische beeld van de „klassieke encephalitis postvaccinalis" met de periveneuze demyelinisaties en microgliawoekeringen, zoals die het eerst beschreven werd door TURNBULL, LUCKSCH en VAN BOUWDIJK BASTIAANSE, en die door hem *microglia-encefalitis* genoemd werd, nog nooit gezien is bij de zuigeling en bij het kind onder de 2 jaar. Zijn waarnemingen zijn door THORMÄHLEN (1958) bevestigd.

DE VRIES onderzocht het in Nederland beschikbare en ter beschikking komende materiaal van 1925 af. In de periode van 1925 tot 1940 bestond dit uit cerebra, afkomstig van kleuters. Na 1945 was dit materiaal afkomstig van in hoofdzaak zuigelingen en enkele volwassenen. Bovendien werd door hem een uitgebreide literatuurstudie verricht.

Hij vat zijn onderzoekingen als volgt samen (Ernst de Vries 1955, 1956, 1960).

Achter het klinische beeld van de postvaccinale encefalitis verbergen zich diverse histopathologisch verschillende ziekten van het centrale zenuwstelsel. Zo werd bijvoorbeeld dikwijls een poliomyelitis acuta anterior, die kort na de vaccinatie optrad, voor een encephalitis postvaccinalis aangezien, totdat de autopsie anders leerde. Onder de pathologische beelden neemt één een speciale plaats in. Deze aandoening wordt gekenmerkt door een zeer constant monomorf beeld:

a. periveneuze proliferatie van de microglia met demyelinisatie in deze foci, waarin de ganglioncellen gespaard blijven, evenals, zij het minder, de ascilinders.
b. marginale gliosis door microgliacellen, niet afhankelijk van onderliggende foci.
c. diffuse doch matige proliferatie van glia in witte en grijze stof.
d. geringe of geen infiltraten, bijvoorbeeld als perivasculaire manchetten, van lymfocyten.
e. distributie van de foci in de witte stof van de hemisferen, in de diepere structuren ook in de grijze stof.

Aanwezigheid van polynucleaire cellen en erytrocyten of necrosen in de foci maakt geen deel uit van de typische microglia-encefalitis. Indien zij voorkomt wijst zij op andere (bijkomende) factoren.
Uitgesproken oedeem wordt af en toe gezien.
Deze microglia-encefalitis komt *hoofdzakelijk* voor na de primovaccinatie van kinderen boven de 2 jaar en van volwassenen. Zij is klinisch gekenmerkt door de verschijnselen, zoals wij die beschreven hebben, en een incubatietijd van 9-15 dagen. *Voor 1923 is dit beeld vrijwel niet voorgekomen.*
Zoals gezegd komen naast deze microglia-encefalitis bij de volwassenen en kinderen boven de 2 jaar, ook postvaccinale encefalitiden voor met een andere pathologie: toxisch infectieuze reacties, hersenoedeem, hemorrhagische encefalitis of encefalopathie; encephalitis disseminata acuta; meningitis; poliomyelitis acuta anterior.

Mag men deze vroeg optredende cerebrale veranderingen bij de zuigeling als een „Frühstadium" van de klassieke encephalitis postvaccinalis (microglia-encefalitis van De Vries) beschouwen, zoals Döring (1942), Cornelia de Lange (1948), Lhermitte (1950), Weisse et al. (1953) en Herrlich (1959b) doen? „Heute rechnet man wohl allgemein auch die Ödemzustände — postvakzinale Blut-Hirnschrankestörungen — des Kleinkindalters noch zum Formenkreis der postvakzinalen Enzephalitis, wenn die klinischen Daten dieser Diagnose entsprechen", zegt Herrlich.

De Vries acht dit niet waarschijnlijk. Het is niet aannemelijk, dat de sterfgevallen dan alleen in dit „Frühstadium" zouden voorkomen. Hij

vond dezelfde veranderingen bovendien bij zuigelingen, die na een dagenlang durende ziekte overleden, op een tijdstip, waarop bij het oudere kind en de volwassene het beeld van de microglia-encefalitis zich al ontwikkeld zou hebben.

Waarom het kind onder de 2 jaar anders reageert, terwijl ogenschijnlijk de elementen aanwezig zijn om dezelfde veranderingen mogelijk te maken (myeline, microglia), is onbekend. Men mag echter niet uit het oog verliezen, dat de myeline bij het zeer jonge kind een andere samenstelling heeft dan bij de volwassene. Tijdens de jeugd vindt een „rijpingsproces" plaats. Dit „onrijpe" myeline zou op dezelfde noxe anders kunnen reageren dan het „rijpe". Dit zou ook het geval kunnen zijn met betrekking tot de „zeer jonge" en de „volwassen hersenen". Het is een ervaringsfeit, dat bij jonge kinderen veel frequenter encefalopathieën voorkomen, dan echte -itiden. VERHAART (1941) gaf, na een negenjarig onderzoek bij 1405 gevallen van cerebrale aandoeningen bij kinderen — waarbij in veel gevallen sectie werd verricht — tegelijk met de term encefalitis ook de cylotropine prijs.

Het histologische beeld van de encefalopathie na pokkenvaccinatie is niet typisch; dezelfde afwijkingen vindt men bij vele infectieziekten. Wanneer geen andere oorzaken aan te wijzen zijn, beschouwen wij de encefalopathie na pokkenvaccinatie als te zijn veroorzaakt door de infectieus-toxische noxe van de infectieziekte vaccinia.

Bij het oudere kind en de volwassene, die klinisch alle verschijnselen van een postvaccinale encefalitis hebben gehad, kan het klassieke beeld in de hersenen ontbreken. In deze gevallen vindt men dan ook een encefalopathie, een hemorrhagische encefalitis of andere vormen.

De afwijkingen, die bij de revaccinatie-encefalitiden worden aangetroffen, zijn van geval tot geval verschillend. Het is duidelijk, dat onder de klinische diagnose encephalitis postvaccinalis pathologisch-anatomisch geheel verschillende vormen worden samengebundeld. Eén van deze vormen is dan de „klassieke", die men de „encephalitis postvaccinalis sensu strictiori" zou kunnen noemen, gekenmerkt door een vrij scherp omschreven incubatietijd van 9-15 dagen en de karakteristieke afwijkingen in cerebro.

De vier indelingsrubrieken zijn door vroegere commissies ingesteld, die met het begrip van de „klassieke encephalitis postvaccinalis" werkten. Verschillende vroeg optredende gevallen onder de zuigelingen zijn daardoor uit de statistiek gelaten, terwijl bijvoorbeeld de eerst door ons genoemde acht gevallen op bladzijde 63 wel zouden zijn ingedeeld. Met de pathologisch-anatomische kennis, die wij nu bezitten, zouden zij in geen van de vier rubrieken kunnen worden ondergebracht. Deze rubrieken behoeven herziening. In afwachting daarvan deelde de huidige rubriceringscommissie deze gevallen in de rubrieken III of IV in. Hoofdzaak is de cerebrale complicatie, waarvan verband met de vaccinatie wordt aangenomen.

Belangrijk is ook, dat deze gevallen niet uit de statistiek verdwijnen. Het

is zowel ten aanzien van een te voeren vaccinatiebeleid, als ten aanzien van het belang van een gevaccineerd slachtoffer om het even, of een opgetreden complicatie of sterfgeval wordt gedekt door de diagnose „encephalitis postvaccinalis sensu strictiori" of door een andere benaming. Van belang is slechts, dat het verband met de vaccinatie met voldoende zekerheid vaststaat.

Bij elke cerebrale aandoening met de verschijnselen van een encefalitis, die na een vaccinatie optreedt, spreken wij in het vervolg van een postvaccinale encefalitis, wanneer geen andere oorzaken zijn aan te wijzen. Verband met de vaccinatie nemen wij gewoonlijk niet meer aan, wanneer de complicatie later dan drie weken na de vaccinatie ontstaat. Wij nemen verder aan, dat deze complicaties zich reeds zeer kort na de inenting kunnen voordoen.

Met het bovenstaande vullen wij datgene aan, wat wij op bladzijde 7 besproken hebben bij de moeilijkheden, welke met het stellen van de diagnose werden ondervonden, terwijl ook onze definitie, die wij op bladzijde 45 gaven, verduidelijkt wordt. Het zijn juist het epidemiologische onderzoek en de bestudering van de ziektegevallen bij zuigelingen geweest, die onze vroegere opvattingen over de postvaccinale encefalitis hebben veranderd.

Aan de op bladzijde 56 opgesomde verschillen tussen de zuigelingen enerzijds (onder deze zuigelingen dus óók te rekenen de 1-jarigen), en de oudere kinderen met de volwassenen anderzijds, kan dus nog één worden toegevoegd:

f. verschillen in de neuropathologische morfologie.

## Het ziektebeeld na revaccinatie

Volledigheidshalve zullen wij, in het kort, de beelden na revaccinatie behandelen, waarbij wij wel de lokale reactie zullen moeten beschrijven.

Deze is afhankelijk van de op het moment van de revaccinatie nog bestaande immuniteit, door de laatst voorafgegane enting te voorschijn geroepen. Is deze immuniteit verdwenen, dan ontstaat plaatselijk de reactie na een primovaccinatie. In dit geval is de herinenting slechts administratief als een revaccinatie te beschouwen; biologisch is zij gelijk te stellen met een primovaccinatie. De algemene verschijnselen zijn dan dezelfde als in het voorgaande gedeelte beschreven. Is de immuniteit nog solide, dan ontstaat er lokaal een zogenaamde immuniteitsreactie, welke bestaat uit papelvorming of zwelling van de gezette krasjes. Op de papel of zwelling kan een, meestal minuscuul, blaasje worden gevormd. In de meeste gevallen bestaat er jeuk. Na slechts enkele dagen is de reactie verdwenen. Soms ontstaat deze zwelling of papelvorming niet, doch vormt zich een na enkele uren optredende erythemateuze hof om de gezette streepjes, een vlek, die na 24 uur grotendeels weer is verbleekt; de typische Frühreaktion van Von Pirquet (1907), de reactie, die bij de sterkst immune personen optreedt.

Algemene verschijnselen bij de immuniteitsreactie zijn er vrijwel niet. Sommigen klagen over hoofdpijn.

Tussen de primaire en de immuniteitsreactie in, staat het zogenaamde vaccinoid, ook wel de versnelde reactie geheten. Hierbij ontstaan er pokpuisten van verschillende grootte, die zich sneller ontwikkelen dan die bij de eerste enting. Bereikt deze laatste op de 8e-11e dag p.v. het hoogtepunt, bij het vaccinoid gebeurt dit op de 5e-7e dag.

De plaatselijke reactie bij het vaccinoid kan echter zeer heftig zijn. Soms heftiger dan die bij de primovaccinatie-reactie (zie figuur 19).

Fig. 19

Uiteraard bestaan tussen de drie reactievormen vloeiende overgangen. De algemene verschijnselen bij het vaccinoid kunnen dus sterk variëren, afhankelijk van het reageren meer naar de immuniteitsreactie toe of naar de primovaccinatiereactie.

Het is Van Bouwdijk Bastiaanse (1941, 1955) geweest, die het eerst

gewezen heeft op de verschillen, die er bestaan, zowel klinisch als histopathologisch, tussen de encefalitis na een primo- en die na een revaccinatie.

In 1929 werden 26 e.p.v.-gevallen na revaccinatie gediagnostiseerd. Niet minder dan 14 daarvan hadden een primo- of hierop gelijkende reactie getoond. De overblijvende twaalf hadden met een immuniteitsreactie of een licht vaccinoid gereageerd en werden dus beschouwd als *echte re*vaccinatie-encefalitiden.

Van deze laatste geeft VAN BOUWDIJK BASTIAANSE een overzicht (1955). (Enkele van deze patiënten werden reeds apart beschreven door BAKKER (1930), QUERIDO (1930 a en b) en VAN RIJSSEL (1930).)

Na de kliniek te hebben behandeld en de histopathologie van 4 van de 5 sterfgevallen, vat VAN BOUWDIJK BASTIAANSE zijn conclusie als volgt samen:

De revaccinatie-encefalitiden kunnen worden gediagnostiseerd als een polio-encefalo-myelitis. Van de ziekte van Heine-Medin onderscheiden zij zich door de stoornissen in het pyramidale systeem en in de histopathologie.

De symptomen van de e.p.v. na primovaccinatie zijn tamelijk uniform, slappe paresen zijn ongewoon .[1])

De e.p.v. na revaccinatie geeft wisselende beelden. Vijf van de 12 patiënten toonden slappe paresen (paralysen). Restverschijnselen bij e.p.v. na de primovaccinatie zijn ongewoon; bij 7 na revaccinatie-encefalitis in leven gebleven patiënten werden restverschijnselen geconstateerd. Vier van hen hadden slappe paralysen met atrofie van de spieren, 2 hadden een ptosis.

De letaliteit (31 % bij de e.p.v. na primovaccinatie en 42 % bij die na revaccinatie) en de incubatieperiode (11 dagen tegen 5,5 dag) zijn ook verschillend.

Dit is ook het geval met de histologische beelden. De encefalitis na primovaccinatie en die na revaccinatie gelijken slechts door de lokalisatie van de haarden op elkaar. Bij encefalitis volgende op primovaccinatie vindt men de demyelinisatie langs de gehele lengte van het bloedvat, met uitgebreide perivasculaire gliaproliferatie en (meestal) goed behouden zenuwcellen. In alle gevallen is het beeld zeer uniform. Bij de revaccinatie-encefalitis daarentegen vindt men de demyelinisatievlekken, rond als een ,,olievlek'', en ontbreekt de perivasculaire microgliaproliferatie geheel of grotendeels. Verder is er pseudo-neuronofagie en degeneratie van zenuwcellen. *Elk geval toont eigen bijzonderheden.*

Wij hebben geprobeerd de klinische waarnemingen van VAN BOUWDIJK BASTIAANSE te verifiëren.

In 1951, het jaar van de pokkenepidemie te Tilburg, kwamen 2 gevallen van encefalitis na revaccinatie ter kennis van de ,,Kleine Encephalitis Commissie''. Uit de ziektegeschiedenissen blijkt echter niet altijd even duidelijk hoe de lokale reactie is geweest, zodat dit materiaal niet bruikbaar is.

Wij zelf hebben slechts ervaring over zes patiënten (5 mannelijke militairen en 1 burgervrouw). Van deze vijf militairen toonden de eerste en de laatste bij een enting, respectievelijk 19 en 20 jaar na de vorige, een primoreactie, de tweede een vaccinoid ,,in de richting van een primoreactie'', de

1) Dit was geschreven in een tijd waarin het ziektebeeld bij volwassenen nog tamelijk onbekend was. Slappe paresen worden bij hen vrij dikwijls gezien als gevolg van myelitis.

derde — een ex K.N.I.L.-militair — een typische immuniteitsreactie, terwijl zich bij de vierde, een marineman, een behoorlijk vaccinoid ontwikkelde.

Bij de *eerste* ontstonden op de 19e dag de symptomen van een encefalitis: somnolentie, blikparese, een epileptiform insult, bulbairverschijnselen. Genezing zonder rest.

De *tweede* had de 6e dag na de revaccinatie koorts, een trismus en een parese van de bovenste extremiteiten, waarvan de pijnzin beiderzijds in de vorm van een handschoen gestoord was. De Chvostek was beiderzijds positief; er bestonden paresthesieën om de mond.

In het lumbaalvocht werden 915/3 cellen gevonden, doch geen verdere duidelijke afwijkingen. Patiënt had tegelijk met zijn revaccinatie tegen pokken een herinenting tegen cholera-tyfus-paratyfus A en B en tetanus gehad. Genezing zonder rest.

De *derde* werd op de 7e dag na zijn revaccinatie dood in bed gevonden. Op de vorige dag, die extreem warm was geweest, had hij tweemaal gezwommen, waarbij hij „plat op zijn buik gevallen was".

Bij de sectie [1]) werden gevonden:

Zeer bloedrijke longen, lever en milt. Stuwing in de nieren. Duodenum wat hyperemisch. Geen petechieën.

*Microscopisch:* De longen zijn volgelopen met een inhoud, variërend van eiwitrijk vocht via hemorragisch vocht tot nagenoeg zuiver bloed. Capillairplexus sterk met bloed overvuld. In myocard geen haardvormige afwijkingen.

*Nier:* Vele kapsels van Bowman tonen verdikte plekken, die sterk basofiel kleuren (terminaal ?).

*Lever:* Sinussen nauw en vaak samengevallen door oedeem van perisinusoidale ruimten.

*Grote hersenen:* Gewicht 1550 gram. Windingen iets afgeplat. Witte stof duidelijk oedemateus. Ventrikels wat nauw. Geen bloedingen of haardvormige afwijkingen te zien.

*Microscopisch:* Naast oude afwijkingen worden verse gevonden. De achterhoorn van de ventrikel is grotendeels geoblitereerd; er om heen is een aantal ependymcysten te zien en een lichte chronische sclerose. Om de ependymresten vindt men enkele grotere en verscheidene kleine bloedextravasaten. Elders treft men perivasculaire bloedingen aan. Op andere plaatsen kleine rondcellen in vaatscheden. Vele pyramidecellen zijn pycnotisch met onduidelijke kernstructuur. Een aantal is geheel uitgevallen. Enig oedeem in de schors, perivasculair en pericellulair. In het onderliggende merg ziet men iets meercellig infiltraat in de vaatschede en daarbij fagocyten met oud pigment. Occipitaal is het ependym van de ventrikel geheel verdwenen. Het merg om de ventrikel is sterk oedemateus, spongieus.

In kleine hersenen en medulla oblongata weinig duidelijke afwijkingen.

*Diagnose:* Reeds vóór de revaccinatie bestonden afwijkingen. Hersenen waren „gepredisponeerd". Er was een postrevaccinale encefalopathie(itis).

---

1) De sectie werd verricht door A. E. Hensen, patholoog-anatoom te Eindhoven; Prof. Dr. Ernst de Vries verrichtte het hersenonderzoek.

De *marineman* had bij zijn pokkenvaccinatie tevens een eerste injectie met tyfus-paratyfus A- en B-vaccin ontvangen; een week later gevolgd door een tweede. Twaalf dagen na de pokkenrevaccinatie (dus vijf dagen na de tweede injectie) ontwikkelden zich de verschijnselen, met paresen, bulbairsymptomen en liquorafwijkingen. Patiënt overleed.

Histopathologisch werden in de hersenen de typische afwijkingen van een encephalitis postvaccinalis na *primovaccinatie* gevonden. De klinische diagnose luidde poliomyelitis.

Bij de *laatste* militair ontwikkelden zich op de 15e dag post vaccinationem de verschijnselen van een dwarslaesie. Volledig herstel is waarschijnlijk.

De *vrouwelijke patiënte*, die voor de 4e maal van haar leven werd ingeent, reageerde met een immuniteitsreactie. Op de 9e dag p.v. werd zij suffig en verward, had dubbelbeelden (parese van de m. rectus inferior links), toonde beiderzijds een reflex van Rossolimo en links een reflex van Oppenheim. Haar spraak was ietwat bemoeilijkt. De reflexen aan de armen waren hoog. De kniepeesreflex rechts was zeer hoog. Tijdens de reconvalescentie klaagde zij over haar geheugen en haar concentratievermogen. Ten slotte herstel zonder rest.

Het aantal gevallen in ons onderzoek is te klein om er conclusies aan te verbinden.

Als typische complicatie van een herinenting zijn neuralgieën beschreven. De eerste mededelingen hierover vindt men in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde van het jaar 1916, toen er een massa-inenting had plaatsgehad.

Van Wayenburg (1916) beschreef heftige pijnen circulair ter hoogte van de laatste dorsale en eerste lumbale segmenten, uitstralend naar schouders en hals, gelijkend op die bij galblaas-, nier- of darmkolieken. Zij verdwenen na een dag of vijf even plotseling als ze gekomen waren.

Busch (1916) sprak van de „vierdaagse ziekte na herinenting" in verband met de duur van deze neuralgieën.

Prinsen Geerligs (1916) sprak van pijnen, gelijkend op tabetische crisen naar aanleiding van een ziektegeval van een sergeant-majoor.

Koetser (1916 en 1929) schreef, dat de neuralgieën uitsluitend bij volwassenen voorkomen, vooral bij vrouwen. Zij werden beschreven na revaccinatie met vaccins van verschillende herkomst. Een „allergie" zou de oorzaak zijn.

Martens (1929) deed mededeling van een ziektegeval, waarbij 12 dagen na herinenting heftige buikpijnen optraden. Röntgenologisch bleken er sterke spasmen te zijn van maag en colon en een hypermotiliteit van de dunne darm. De bariumpap bleef 8 dagen in het colon. Er was veel slijmvorming en eosinofilie in het bloed. Martens sprak van een „allergische darmstoornis" (darm-astma).

In 1951 richtte Van Bouwdijk Bastiaanse een oproep tot de Neder-

landse artsen met verzoek alle gevallen van neuralgieën na revaccinatie te willen aangeven. Het resultaat van zijn enquête is niet bekend. Wel werden in nagelaten papieren twee ziektegeschiedenissen gevonden, respectievelijk van een 17-jarig meisje en een oudere vrouw.

Bos en Bos (1951) vestigden de aandacht op het voorkomen van gordelroos (herpes zoster) na herinenting. Gordelroos zou kunnen wijzen op een proces, dat de weerstand van het organisme in het algemeen of van het centrale zenuwstelsel in het bijzonder, ondermijnt.

Na ruim 164 000 herinentingen van militairen hebben zich geen neuralgieën voorgedaan.

Wel werden enkele gevallen aangegeven van herpes zoster na primovaccinatie.

# HOOFDSTUK III

# HET EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK

*Misschien is niets geheel waar, en zelfs dat niet.*
*Douwes Dekker.*

## Voorbeschouwingen

Voor een epidemiologisch onderzoek, opgezet met het doel een bijdrage te leveren tot de kennis van de aetiologie en de pathogenese van een ziekte, is het van zeer veel belang, wanneer kan worden uitgegaan van vaststaande feiten. Bepaalde vondsten krijgen waarde, wanneer zij in overeenstemming blijken te zijn met gegevens, vroeger over deze ziekte verkregen.

De encephalitis postvaccinalis, zoals men die in de twintiger jaren leerde kennen, imponeerde als een „nieuwe ziekte". Dit behoeft niet te betekenen, dat zij inderdaad nieuw is, doch kan het gevolg zijn van het feit, dat zij in frequentie is toegenomen, doordat bijvoorbeeld een voor die tijd weinig aanvalskrachtig virus meer virulent geworden is. Een analogon zou men kunnen vinden in de, in de winter van 1916-1917, door Von Economo voor het eerst nauwkeurig beschreven encephalitis lethargica.

Uit de literatuur blijkt wel, dat thans algemeen wordt aangenomen, dat „vroeger" de encephalitis postvaccinalis óók voorkwam. Een recente historische studie is die van Winkle en Salchow (1956).

Reeds direct na de invoering van de inenting tegen pokken, zowel door middel van de variolatie als met de methode van Jenner, werden ziektegevallen beschreven, die men nu „encephalitis postvaccinalis" zou kunnen noemen. In 1721 berichtte de Engelse arts Thomas Nettleton al, dat zich op 200 inoculaties 1 sterfgeval had voorgedaan. De zoon van de graaf van Sunderland kreeg op de 10e dag convulsies en overleed 17 dagen na de variolatie (literatuur bij Winkle en Salchow).

Ook in het Algemeen Samenvattend Overzicht van de Encephalitis Commissie worden voorbeelden genoemd. Hier zij verder slechts volstaan met het noemen van de monografie van Freud (1897) „Die infantile Cerebrallähmung", waarin hij zegt, dat „die Impfung in mehreren Fällen Anlass einer hemiplegischen Cerebrallähmung gewesen sein soll", en de publikatie van Turnbull en McIntosh (1926), die in 1912 een autopsie verrichtten bij een 15-jarige jongen, die op de 17e dag post vaccinationem was overleden aan een meningo-encefalo-myelitis, en dit geval op ambtelijk verzoek niet direct openbaar maakten.

In het in de vergetelheid geraakte „Rapport der Commissie, benoemd om een onderzoek in te stellen onder de Nederlandsche geneeskundigen naar mogelijke schadelijke gevolgen der vaccinatie" (1902), werden echter op $2^1/_2$ miljoen entingen, in de laatste 20 jaar verricht, slechts 6 sterfgevallen

gemeld door resp. mazelen (2 maal), scarlatina, erysipelas, meningitis en meningitis tuberculosa.

Een enkele geneeskundige vindt bij kinderen in de dentitieperiode na vaccinatie een frequenter optreden van convulsies, om welke reden hij liefst niet vóór het 3e jaar zou willen inenten. Hieruit zou men kunnen concluderen, dat er „jong geënt" werd [1]) en dat convulsies frequent voorkwamen, ook bij niet gevaccineerde kinderen en dat deze gewoonlijk niet als een complicatie werden beschouwd.

In het meergenoemde Engelse rapport van ROLLESTON, wordt een onderzoek van de Royal Commission on Vaccination 1889-1896 aangehaald, waarin over de schadelijkheden na vaccinatie vrijwel niets wordt gezegd. Het „Rolleston report" vermeldt echter even verder, dat er van 1886 tot 1891, 279 sterfgevallen waren voorgekomen na vaccinatie van 4.290.000 kinderen!

In 1902 meldde de British Medical Journal twee sterfgevallen na vaccinatie. Eén van deze gevallen betrof een 8-jarig meisje, dat op de 13e dag p.v. stierf ten gevolge van pneumonie met *trismus* en *meningitis;* het tweede geval was dat van een volwassen man, die de 12e dag na een revaccinatie aan sepsis te gronde ging.

VAN BOUWDIJK BASTIAANSE vermeldt nog een vermoedelijk geval van encephalitis postvaccinalis, voorgekomen in 1900.

Interessant is het jaarverslag over 1902 van het Genootschap tot bevordering der koepokinenting te Rotterdam. Op verzoek van Burgemeester en Wethouders werd de schooljeugd gevaccineerd in verband met het voorkomen van pokken in Engelse havens. Voor de eerste maal ingeënt werden 2405 kinderen, heringeënt 17.781. Op verzoek van de Vereniging van koepokinrichtingen in Nederland werden de kinderen, die na de vaccinatie ziek thuisbleven, gecontroleerd.

Voor ons betoog van belang zijn de volgende ziektegevallen:

1. één kind kreeg enkele dagen na de enting stuipen, „die echter na het doorkomen van een hoektand zich niet meer herhaalden";
2. één kind op 14 mei gerevaccineerd, overleed reeds op de 22e juni aan meningitis tuberculosa.

„Een oorzakelijk verband met de vaccinatie is ongetwijfeld buitengesloten". Het is echter niet onmogelijk dat dit laatste kind aan een revaccinatie-encefalitis heeft geleden.

VERVOORT (1940) bestudeerde de registers van het Amsterdamsche Genootschap voor koepokinenting. Er bleken regelmatig sterfgevallen te worden gemeld in de postvaccinale periode. Bijvoorbeeld in 1815/16: 8 op 1310

---

1) Volgens een persoonlijke ervaring van VAN LOGHEM (Algemene Gezondheidsleer 1956) vaccineerde men omstreeks de eeuwwisseling in de Amsterdamse huispraktijk, onder de indruk van de epidemie van 1870–1871, zuigelingen op de leeftijd van 4 weken na de geboorte. In zijn Leidse periode vaccineerde TREUB de pasgeborenen. In Frankrijk waren de vroedvrouwen gewend dit te doen.

entingen, 1886: 8 op 5542, 1909: 3 op 4969, 1921: 2 op 4794 enz., waarbij echter slechts een enkele maal een toelichting werd gegeven.

1838 Kind, oud 8 maanden. Op de 8e dag p.v. dood aan enteritis met stuipen.

1841 Kind, oud 9 maanden. Op de 7e dag p.v. dood aan stuipen.

1871 Kind, oud 8 maanden. Dood aan stuipen.

1919 Kind, oud 9 maanden. Dood aan stuipen.

1923 Kind, oud 8 maanden. Dood aan braken, diarree, stuipen en hoge koorts.

Na 1923 werden geen aantekeningen meer gehouden.

Zoals men uit de gegeven voorbeelden ziet, overleden toen de zuigelingen onder dezelfde verschijnselen als thans. In verband met de hoge toen heersende kindersterfte (nog in 1905-1914 bedroeg deze voor kinderen beneden het jaar 119,02 per duizend; ontleend aan VAN LOGHEM, 1956) „vielen deze sterfgevallen misschien niet op".

Als argument voor het reeds vroeger bestaan van encephalitis postvaccinalis voeren KAISER (1930, 1931) en KAISER en ZAPPERT (1938) nog aan het tijdelijk en plaatselijk opeengehoopt voorkomen, een kenmerk dat de ziekte ook later zou tonen, evenals de voorkeur voor kleine plaatsen.

Zo deden zich in Bohemen in 1801 in 3 van de 13 districten 4 gevallen van aandoeningen van het centrale zenuwstelsel voor op 1910 inentingen. In 1802, echter in 17 districten, werden als gevolg van 8180 inentingen op de 2e-16e dag post vaccinationem 31 maal convulsies, 1 verlamming en 1 geval van „slaapziekte" geconstateerd.

Voor wat betreft de voorkeur voor kleine plaatsen: In Praag werden in 1802 961 kinderen geënt, met één geval van encephalitis postvaccinalis; in de dorpjes Beraum en Caslau met respectievelijk 40 en 39 inentingen werden respectievelijk 3 en 2 gevallen gezien.

Het eerste officieel geregistreerde Nederlandse geval zou in 1903 zijn geconstateerd in St. Nicolaasga in Friesland (Algemeen Samenvattend Rapport van de Encephalitiscommissie). Dit werd ingedeeld in Rubriek III (TERBURGH 1927b; TACONIS 1927).

Men mag ons inziens dan ook aannemen, dat vroeger na vaccinatie ziektebeelden werden gezien, die wij heden onder de encephalitis postvaccinalis zouden rangschikken. Hiermede is echter niet verklaard de plotselinge toeneming van het aantal gevallen, vrijwel gelijktijdig gemeld uit verschillende landen van Europa (1923-1924).

Men heeft deze toeneming onder andere toegeschreven aan een toenemende virulentie van de pokkenlymfen. Het viel echter op, dat ook de andere post-exanthematische en de zogenaamde „spontane" encefalitiden eveneens meer frequent voorkwamen (zie bijvoorbeeld GORTER 1928, PETTE 1928a en LITVAK 1947). DE JONGH (1937) verklaarde dit door te zeggen, dat de vroegere artsen vaccineerden met de vooropgezette mening,

dat van de vaccinatie — met uitzondering van enkele huidaandoeningen — geen schade te verwachten was. Deze oudere medici, die de pokken van nabij kenden, waren veel geestdriftiger voor de koepokinenting, dan latere generaties. Door de grote epidemie van encephalitis lethargica, werd de arts zich het ziektebeeld van de encefalitis veel meer bewust, en werd de diagnose veel meer gesteld. Dit zou dan de toeneming verklaren.

HUTTER (1930, 1952) was van mening, dat de grote vermindering van de zuigelingensterfte deze toeneming veroorzaakte. Door de vooruitgang van de medische wetenschap blijven hoe langer hoe meer kinderen leven met een „zwakke constitutie", gevoelig voor allerlei aandoeningen. „Je suis comme vous convaincu, que la réaction allergique du cerveau des enfants a changé depuis ces dernières années et que ce ne sont pas les virus, qui sont devenus neurotropes, mais les individus qui sont devenus neuro-allergiques", schreef Ludo van Bogaert aan LUKSCH (1927)!

Voor ons belangrijk in verband met het bovenstaande zijn de histopathologische onderzoekingen van ERNST DE VRIES.

Na een uitputtende literatuurstudie kwam hij tot de conclusie, dat de encephalitis postvaccinalis met het klassieke pathologisch-anatomische beeld — door hem microglia-encefalitis genoemd (blz. 64) — vóór 1923 niet zou zijn voorgekomen.

Uit het feit, dat de microglia-encefalitis hoogstwaarschijnlijk voor 1923 niet is voorgekomen, mag men dus concluderen, dat de encephalitis postvaccinalis *met deze* pathologie een nieuwe ziekte is. Oud zou zij echter kunnen zijn in de gevallen met een andere pathologie.

Ook bij de andere postexanthematische encefalitiden zou deze typische microglia-encefalitis eerst na 1923 zijn gaan optreden. Bij deze exanthematische ziekten zijn cerebrale aandoeningen vele decennia geleden reeds beschreven; zij moeten dus worden ondergebracht in de „categorie met andere histo-pathologie".

In hoeverre deze nieuwe microglia-encefalitis ons inzicht kan verdiepen in het wezen van de encephalitis postvaccinalis, haar aetiologie en pathogenese, onttrekt zich voorlopig nog aan onze waarneming. In de desbetreffende hoofdstukken komen wij op deze microglia-encefalitis terug.

Hoewel LUKSCH (1924, 1925 a.b., 1926, 1927, 1932) en VAN BOUWDIJK BASTIAANSE (1925 a.b.c., 1931, 1932) vrijwel gelijktijdig de eerste gevallen van encephalitis postvaccinalis publiceerden, is het vooral aan deze laatste te danken geweest, dat de aandacht van de medische wereld op deze ziekte werd gevestigd. Oorspronkelijk dacht LUKSCH immers bij zijn eerste gevallen met een coïnciderende encephalitis epidemica te maken gehad te hebben: „Diese Veränderungen (proliferatie van glia) aber im Gegensatz zu denen bei der Enzephalitis epidemica besonders hervor gehoben und betont zu haben ist das Verdienst BASTIAANSE".

Op de vergadering in november 1924 van de Nederlandsche Maatschap-

pij tot bevordering der Geneeskunst in 's-Gravenhage deed VAN BOUWDIJK BASTIAANSE (1925 b) voor het eerst in Nederland mededeling over een ziektegeval. Het betrof een 5-jarig jongetje, dat 10 dagen p.v. ziek geworden was.

Op deze vergadering vestigde een oude huismedicus de aandacht op de (twee) Beverwijkse gevallen (waarvan één dodelijk verlopen was) „Roos na koepokinenting" (MUNTENDAM 1924). Na onderzoek hiervan kon de diagnose encephalitis postvaccinalis worden gesteld. Zij werden ingedeeld in rubriek III.

Binnen korte tijd waren, dank zij een enquête onder de medici, 34 ziektegevallen verzameld. Op een historische zitting van de 21e juli 1925 in de Académie de Médecine te Parijs hield VAN BOUWDIJK BASTIAANSE mede namens BIJL en TERBURGH hierover een voordracht, waarbij kliniek, pathologische anatomie en epidemiologie werden behandeld en een theorie over de oorzaak werd ontwikkeld. Volgens het Nederlandse driemanschap vond encephalitis postvaccinalis haar oorzaak in het activeren van een latent gebleven „encefalitis"-virus door het vaccin. Deze Nederlandse *activeringstheorie* werd in korte tijd door verschillende onderzoekers overgenomen.

Oorspronkelijk werd het virus van de encephalitis epidemica als het encefalitogene virus aangezien. De verschijnselen, waaraan men de ziekte kon herkennen, waren nu nauwkeurig beschreven. Hierdoor wordt verklaard, dat na 1925 in vele landen van Europa de encephalitis postvaccinalis werd waargenomen. Dank zij het initiatief van de voorzitter van de Gezondheidsraad werd het probleem internationaal in studie genomen.

De Hygiënische Commissie van de Volkenbond wijdde drie vergaderingen aan het onderwerp, respectievelijk in 1926 (Den Haag), 1927 (Berlijn) en in 1928 (Genève).

Men was van mening, dat er geen deugdelijke gronden aanwezig waren om aan de wijze van bewaren en bereiden, de virulentie en nog andere eigenschappen van de pokstof waarde toe te kennen bij het ontstaan. Merkwaardig was het feit, dat men toch aanbeval het konijn voor de tussenpassage niet meer in te schakelen. „L'encéphalite postvaccinale ne peut être attribuée ni à une défectuosité quelconque, ni à des qualités particulières du vaccin utilisé." [1])

Epidemiologische gegevens, waarvan bij ons onderzoek kon worden uitgegaan, zijn vermeld in de reeds genoemde rapporten.

Nog altijd namelijk vormen dit „Algemeen samenvattend rapport van de Encephalitis Commissie", èn het „Report on Vaccination" van de Commissie-Rolleston, de standaardwerken op epidemiologisch gebied. In Duitsland had men het rapport opgesteld door ECKSTEIN et al. (1931), doch recent verscheen hier een publikatie van het Bundesgesundheitsamt (1959) van de Bondsrepubliek.

---

1) Les encéphalites postvaccinales dans leur rapport avec la vaccination et avec les encéphalites postinfectieuses et dissiminées aigues. (Bull. mens. Office Intern. d'Hygiène publ. T. XXIII 1931, fasc. no. 12.)

Verder wordt nog gewezen op de uitgaven van de Hygiënische Commissie van de Volkenbond, met als de laatste publikatie die van de World Health Organization (1947/48).

Daarnaast zijn publikaties uit diverse landen verschenen, die veelal slechts één of enkele epidemiologische aspecten beschouwen, welke voor zover nodig, ook hier ter sprake zullen komen.

### *De gang van het onderzoek*

Toen het onderzoek in het begin van 1952 een aanvang nam, was van Nederland de volledige encefalitis-statistiek bekend tot en met het jaar 1943 (Van den Berg 1946). Deze statistiek was en wordt opgemaakt door de zogenaamde „Kleine Encephalitis Commissie" uit de Gezondheidsraad, die van alle aangegeven ziektegevallen de gegevens opvraagt. Na zorgvuldige bestudering worden zij al of niet als *postvaccinale encefalitis* geclassificeerd en gerubriceerd. Met deze bewerkingen was de kleine commissie gevorderd tot en met het jaar 1947. Voorzover deze nog niet volledig waren, werden door ons de ziektelijsten aangevuld en nieuwe eraan toegevoegd. Het ontbrekende tussen de jaren 1947 en 1952 kon hiermede worden aangevuld.

Ten behoeve van het epidemiologische onderzoek werd bij de nieuw aangegeven gevallen de volgende werkwijze gevolgd:

a. Bezoek aan de behandelende specialist.
b. Bezoek aan de patiënt.
c. Bezoek aan de huisarts.
d. Bezoek aan de familie.
e. Bezoek aan de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst.
f. Bezoek aan de dierenarts.

*Ad a en b.* Het onderzoek leidde weer eens tot de erkenning van het niet algemeen gerealiseerde feit, dat de meeste gevallen van postvaccinale encefalitis in de laatste jaren worden gediagnostiseerd en behandeld door kinderartsen en internisten en niet door neurologen. Dit heeft zijn eigenaardige consequenties voor de diagnostiek. Soms was de behandelende medicus de huisarts zelf, wanneer deze de patiënt niet had laten opnemen. Met de behandelende arts werd de patiënt bezocht en werden de argumenten vóór of tegen de diagnose besproken, alvorens het kostbare en tijdrovende epidemiologische en virologische onderzoek een aanvang nam.

*Ad c.* Van de huisarts werden gegevens verkregen over de patiënt en zijn familie. Speciaal werd gevraagd naar neurologische en psychiatrische aandoeningen en andere familiair voorkomende of erfelijke afwijkingen. Over de plaatsgehad hebbende vaccinatie kon de huisarts vaak niets mededelen, aangezien deze bijvoorbeeld op een consultatiebureau, bedrijfsgeneeskundige dienst, of Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst (dikwijls in verband met emigratieplannen) had plaatsgevonden.

*Ad d.* Van de familie werden bijzonderheden verkregen over grootouders, ooms, tantes, neven en nichten van de patiënt.

In verband met het onderzoek naar de invloed van familiaire en endogene factoren op het ontstaan van postvaccinale encefalitis, dat ingesteld werd door de Utrechtse neurologische kliniek, was onze ondervraging op dit punt niet uitputtend. Zij geschiedde voornamelijk met het doel, eventuele bijzonderheden aan de onderzoeker van bovengenoemde kliniek door te geven.

Bij het bezoek werd verder nog gelet op de behuizing, hygiëne, de welstand, en op huisdieren. Inlichtingen werden gevraagd over het voorkomen van ziekten in de straat en bij buren.

*Ad e.* Gegevens werden gevraagd over het plaatselijk voorkomen en de verspreiding van meningo-encefalitiden en infectieziekten, waarvan bekend is dat zij gecompliceerd kunnen worden door post-infectieuze aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (mazelen, bof, rubeola e.a.). Deze inlichtingen werden ingewonnen over een tijdvak, in het algemeen lopend van 4 weken vóór tot 4 weken nà de datum van constatering van een geval van postvaccinale encefalitis.

*Ad f.* Het onderhoud met de betrokken dierenarts had ten doel gegevens te verzamelen over ziekten onder kleine huisdieren of onder het vee in de streek, waar de patiënt woonachtig was. Het is immers bekend, dat onder dieren bepaalde vormen van encefalitis voorkomen, die in cerebro soortgelijke afwijkingen geven als de postvaccinale of andere cerebrale aandoeningen bij de mens.

### *De aangifte*

Er bestaat geen aangifteplicht voor encephalitis postvaccinalis. Daardoor is naar onze mening de basis voor het epidemiologische onderzoek van deze toch al sporadisch voorkomende ziekte voor een groot deel weggevallen. Pogingen van de voorzitter van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. om deze aangifteplicht ingesteld te krijgen, faalden. Allerlei overwegingen en sentimenten, waardoor aangifte zelfs bewust niet zou worden gedaan, spelen een rol bij deze ziekte, die beschouwd kan worden als in verband te staan met een door de overheid aanbevolen maatregel, of wel met een advies van de medicus. Een en ander klemt des te meer, wanneer sterfte optreedt, die men met de enting in verband zou kunnen brengen.

Bij de afsluiting van het onderzoek kwamen langs verschillende kanalen de meldingen binnen.

In het begin werd uitgegaan van de enkele aangegeven gevallen. Het persoonlijke contact met de medicus, die de aangifte had gedaan, gaf dikwijls nieuwe gegevens over vroeger voorgekomen ziektegevallen of wees de weg naar collegae, die „ook eens iets dergelijks aan de hand gehad zouden heb-

ben". Zo breidde zich het aantal contactpunten in den lande langzamerhand uit.

Een tweede goede bron van inlichtingen vormden de aanbiedingsbriefjes, behorende bij het aan de Afdeling Medische Microbiologie van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden voor virologisch onderzoek ingestuurd materiaal, afkomstig van patiënten lijdende aan meningitis, encefalitis of een andere neurologische aandoening. Zodra er sprake was van een plaatsgehad hebbende pokkenvaccinatie werden van de arts, die het materiaal had ingezonden, de volledige gegevens opgevraagd.

Ook via het Centraal Bureau voor de Statistiek kwamen inlichtingen binnen. De arts, die bij zijn verklaring omtrent de doodsoorzaak verband had gelegd tussen het overlijden en een voorafgegane koepokinenting, kreeg van dit bureau een schrijven toegestuurd, waarin verzocht werd zich, voor zover dit al niet gebeurd was, met ons in verbinding te stellen.

Verder werd getracht aan het T.N.O.-onderzoek zoveel mogelijk bekendheid te geven in woord en geschrift. De Adviescommissie T.N.O. plaatste een verzoek om medewerking in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [1]) terwijl ook Verlinde [2]) op de werkzaamheden van de commissie wees.

Ten slotte verleenden de Geneeskundige Hoofdinspectie en de Provinciale Inspecteurs van de Volksgezondheid en de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdiensten alle mogelijke medewerking.

Het medische speurwerk had tot resultaat, dat eigenlijk voortdurend nieuwe gevallen werden ontdekt, soms van vele jaren geleden. Toen verder bleek, dat vooral bij zuigelingen en éénjarigen de diagnose zeer vaak niet werd gesteld, werd afgezien van de bestudering van de verspreiding van de encephalitis postvaccinalis in Nederland. Besloten werd zoveel mogelijk epidemiologische casuïstiek te verzamelen.

Van de Koninklijke Land- en Luchtmacht zijn volledige gegevens bekend.

## De resultaten van het onderzoek

### *De incubatietijd van encephalitis postvaccinalis*

Onder de incubatietijd wordt verstaan de tijd, welke verloopt tussen het ogenblik van de inenting en het begin van de neurologische aandoening, die vanaf dit moment het complex van de ziekteverschijnselen na vaccinatie gaat beheersen. Wij bedoelen er dus niet mee de neurologische sympto-

1) A. Polman en W. Nanning (1953). Bericht van de Adviescommissie T.N.O. inzake een onderzoek naar de oorzaken van encephalitis postvaccinalis. Ned. T. Geneesk. **97**, 1871.

2) J. D. Verlinde (1955). Encephalitis postvaccinalis. Geeft de combinatie van de vaccinia-virus- en de activeringstheorie een verklaring voor haar ontstaan? Ned. T. Geneesk. **99**, 1020.

men, zoals die bij een vaccinatiereactie worden gezien. Deze verschijnen en verdwijnen met de koorts, althans bij de kinderen boven de 2 jaar en de volwassenen. Het best is deze incubatietijd dan ook te bepalen, wanneer de neurologische aandoening begint met de 3e koortstop, dus na de periode van rust. Wanneer de neurologische verschijnselen van of tijdens de vaccinatiereactie geleidelijk in die van de neurologische aandoening overgaan, is geen bepaling van de eerste ziektedag mogelijk.

Bij de kinderen onder de leeftijd van 2 jaar is het berekenen van de incubatietijd moeilijker. Wanneer stuipen optreden en deze het beeld gaan beheersen wordt als incubatietijd beschouwd de tijd, verlopen tussen inenting en de eerste stuip; in de gevallen van „dood in bed gevonden", waarbij het kind nog ogenschijnlijk zonder cerebrale verschijnselen te slapen was gelegd, de tijd tussen enting en het tijdstip, waarop het kind dood werd aangetroffen.

Het komt ook voor, dat een zuigeling langzaam suf begint te worden en dat dan stuipen of bewusteloosheid optreden. Het suf worden zou hier het eerste symptoom kunnen zijn van de neurologische aandoening en niet de stuip. Men kan in dit geval geen incubatietijd berekenen, afgezien nog van het feit, dat men ook niet precies kan aangeven, wanneer het kind suf werd.

Volgens de boven beschreven methode werden de incubatietijden berekend van de door ons sedert 1952 verzamelde ziektegevallen, terwijl voor die, welke in de periode van 1923 tot en met 1951 voorgekomen waren, voor zover de ziektegeschiedenissen zich hiertoe leenden, een *her*berekening volgens de genoemde criteria plaatsvond.

De incubatietijden, zoals die in de literatuur worden vermeld, berusten meest op gegevens van anderen en niet op de bewerking van eigen materiaal. Zij worden zeer verschillend opgegeven. Eensdeels is dit het gevolg van een verschil in definiëring van de encephalitis postvaccinalis, anderdeels is dit afhankelijk zoals wij dadelijk zullen zien, van de gemiddelde leeftijd van de patiënten. In verband hiermede worden onder de gegevens, die wij in chronologische volgorde zullen opnemen, de leeftijdsklassen vermeld, waartoe de patiënten van het bewerkte materiaal behoorden.

In het Algemeen Samenvattend Overzicht van de Encephalitis Commissie vindt men de gemiddelde incubatietijden voor de encephalitis postvaccinalis na primovaccinatie als volgt opgegeven:

| | | |
|---|---|---|
| Rubriek I | : 11,3 | dag |
| Rubrieken I en II | : 11,2 | „ |
| Rubrieken I, II en III | : 11,1 | „ |
| Rubrieken I, II, III en IV | : 11,1 | „ |

Samenstelling van het materiaal: hoofdzakelijk kleuters en een enkel schoolkind.

Het Engelse rapport legt de grenzen tussen 2 en 15 dagen met een gemiddelde van 10,2 dag voor de in leven gebleven gevallen en van 11 dagen voor de sterfgevallen.

Samenstelling van het materiaal: zuigelingen, kleuters, schoolkinderen, enkele ouderen.

Van Duitse zijde (Eckstein 1929) wordt gesproken van 4-17 dagen. Gemiddelde 9,5 dag.

Samenstelling materiaal: hoofdzakelijk kinderen onder de 2 jaar en enkele kleuters.

Kaiser en Zappert (1938) beschouwen incubatietijden van 5-15 dagen als „sicherstehend". Ook nog na 20 dagen kunnen zekere gevallen van encephalitis postvaccinalis voorkomen. De benedengrens leggen zij bij 4 dagen. Gemiddelde 10,0 dagen.

Samenstelling materiaal: kleuters en schoolkinderen.

Conybeare (1948) bewerkte de Engelse gevallen voorgekomen tussen 1927-1946. Van 222 in leven gebleven gevallen was de gemiddelde incubatietijd 10,9 dag met als grenzen 2-28 dagen.

Van 110 sterfgevallen gemiddeld 11,1 dag en 2-23 dagen.

Het viel hem op, dat van de 27 kinderen onder de 2 jaar, die in zijn materiaal voorkwamen, de gemiddelde incubatietijd plm. 10 dagen was, doch dat deze bij schoolkinderen en volwassenen langer was.

Herrlich et al. (1956) gaven een overzicht van 78 in Beieren voorgekomen ziektegevallen. De gemiddelde incubatietijd bedroeg 9,1-11,3 dag.

Bij de sterfgevallen, welke histologisch het karakteristieke beeld vertoonden, was de gemiddelde incubatietijd langer dan bij die, welke in het zogenaamde „Frühstadium" waren (11,3 tegen 9,1 dag).

Samenstelling materiaal: in hoofdzaak zuigelingen en kleuters.

Ook Weisse et al. (1953) vinden deze 9,1 dag bij 16 gevallen van encephalitis postvaccinalis, waarvan 13 pathologisch-anatomisch konden worden onderzocht (kortste incubatietijd 5 — langste 18 dagen).

De meergenoemde publikatie van het Westduitse Gesundheitsamt, geeft op 7-12 dagen (kortste incubatietijd 1 dag — langste 20 dagen).

Samenstelling materiaal: in hoofdzaak zuigelingen en kleuters en enkele ouderen.

De langste incubatietijd van een pathologisch-anatomisch bevestigd geval (typische encephalitis postvaccinalis) bedroeg 28 dagen (De Busscher en Rademecker 1949).

In 28 gevallen, waarbij na de dood de afwijkingen van een microglia-

encefalitis werden vastgesteld, vond De Vries (1960) incubatietijden variërend van 9 tot 14 dagen. Uit zijn gegevens berekenen wij een gemiddelde van 11,2 dag.

In de gevallen, waarbij in cerebro andere afwijkingen werden gevonden, bedroeg de gemiddelde incubatietijd bij 0- en 1-jarigen 10 dagen, bij 2-jarigen en ouderen 8,5 dag. Bij de eerstgenoemde leeftijdsgroep kwamen incubatietijden voor van 24, 26 en 28 dagen. Wanneer wij deze niet mederekenen krijgen wij een gemiddelde van 8,9 dag.

Bij het kleine aantal van 28 gevallen van microglia-encefalitis vond De Vries geen correlatie tussen de lengte van de incubatietijd en de leeftijd. Zoals blijken zal, vinden wij deze correlatie wèl. Ons aantal is veel groter, daar wij bij onze berekeningen niet alleen uitgingen van bovengenoemde 28, doch ook van in leven gebleven patiënten, die de klinische verschijnselen van een microglia-encefalitis hadden gehad en die ingedeeld werden in de rubrieken I en II.

Wij onthouden ons thans van het vermelden van talloze verdere literatuurgegevens en gaan over tot een bespreking van de uitkomsten van het door ons bewerkte materiaal, dat wij in twee gedeelten hebben gesplitst, en wel de gevallen voorgekomen in het tijdvak 1924 tot en met 1951 en die van 1952 tot en met 1958.

Er zijn twee redenen, waarom wij tot deze splitsing zijn overgegaan. De eerste is dat wij in 1952 ons onderzoek aanvingen, zodat wij de beschikking over „eigen materiaal" kregen. De tweede, meer steekhoudende is, dat toen de (nieuwe) „Kleine Encephalitis Commissie" met de rubricering van de ziektegevallen belast, bij de kinderen onder de 2 jaar andere dan de tot toen gevolgde criteria aanlegde, onder invloed van de onderzoekingen van Ernst de Vries.

Om dit te demonstreren geven wij de procentuele samenstelling vanaf 1940 (het jaar van in werking treden van de vaccinatiewet) tot 1951 en van 1952-1958.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Kinderen < 2 jaar | 1940—1951 | Rubrieken I + II: | 30,9 % |
| | | Rubrieken III + IV: | 69,1 % |
| | 1952—1958 | Rubrieken I + II: | 10,8 % |
| | | Rubrieken III + IV: | 89,2 % |
| Personen > 2 jaar | 1940—1951 | Rubrieken I + II: | 81,3 % |
| | | Rubrieken III + IV: | 18,7 % |
| | 1952—1958 | Rubrieken I + II: | 80,0 % |
| | | Rubrieken III + IV: | 20,0 % |

In de beoordeling van de groep personen > 2 jaar is geen verschil in rubricering. In 1952-1958 ziet men bij de kinderen < 2 jaar daarentegen rubriek III + IV groter dan in de periode 1940-1951. Vermeld dient te worden, dat in de laatste tijd de gevallen bij kinderen < 2 jaar vrijwel uitsluitend in rubriek III of IV werden ondergebracht.

Verder hebben wij bij de volwassenen een scheiding gemaakt tussen burgers en militairen. Deze laatsten toch kregen in de periode 1945-1952 (uitzending naar Ned.Oost-Indië, Korea en de West) veelal tegelijkertijd met hun pokkenvaccinatie een immunisatie met cholera-tyfus-paratyfus A- en B- en tetanusvaccin (de „legercocktail"). Ons inziens betekent dit voor het lichaam een extra stress, die invloed zou kunnen hebben op de lengte van de incubatietijd.

Nà 1952 werden de militairen na de vaccinatie tegen pokken gedurende 18 dagen aan een speciale leefregel onderworpen, die er op gericht is alle (over)inspanning te voorkomen. Ook deze leefregel zou op de duur van de incubatietijd invloed kunnen uitoefenen.

### *Incubatietijden bij burgers*

De incubatietijden van burgerpersonen zullen het eerst worden behandeld, waarbij ook de leeftijdsindeling van boven en onder de 2 jaar wordt toegepast, alsmede de rubricering in vier groepen.

### Periode 1924 tot en met 1951

*Kinderen onder de 2 jaar*

De incubatietijden vindt men berekend in tabel 4. In grafiek uitgezet vindt men ze terug in de figuur 15 op blz. 58 e.v.

Evenals Conybeare (1948) vinden wij bij deze kinderen een gemiddelde van kleiner dan 10 dagen.

*Kinderen boven de 2 jaar en volwassen burgers*

Als de tabellen 4 en 5 onder elkaar worden geplaatst zien wij duidelijk door het naar rechts opschuiven van de grotere getallen in tabel 5, dat in deze leeftijdsgroep de incubatietijden langer zijn. Ook zij zijn in grafiek gebracht in figuur 14.

### Periode 1952 tot en met 1958

De aantallen zijn uiteraard veel kleiner dan die van de voorafgaande periode. Zij zijn niet in grafiek gebracht.

*Kinderen onder de 2 jaar*

Verwezen moge worden naar tabel 6, waaruit opnieuw blijkt, dat de nieuwe (tegenwoordige) Kleine Encephalitis Commissie bij de rubricering de voorkeur gaf aan rubriek IV.

*Kinderen boven de 2 jaar en volwassen burgers*

Wanneer men tabel 7 onder de voorgaande plaatst, valt eveneens de verschuiving naar rechts, dat wil zeggen in de richting van de langere incubatietijd, te zien.

Het gemiddelde is 2,1 dag langer dan dat van de overeenkomstige groep van 1923 tot en met 1951. Dit komt doordat de samenstelling verschillend is. De groep 1923 t.m. 1951 bestaat uit kleuters met een enkele volwassene, de groep 1952 t.m. 1958 uit volwassenen met een enkele kleuter.

Het lijkt dus alsof de incubatietijd van de volwassene langer is dan die van de kleuter en zuigeling. Dit zullen wij nader onderzoeken.

### *De incubatietijd in verband met de leeftijd*

Om de invloed van de leeftijd na te gaan, moeten wij ons materiaal opnieuw gaan indelen.

Wij hebben de volgende groeperingen gemaakt:

a. zuigelingen en kinderen onder de 2 jaar,
b. kleuters: van 2 tot 6 jaar,
c. schoolkinderen: van 7 tot 12 jaar,
d. adolescenten: van 13 tot 18 jaar,
e. volwassenen: ouder dan 18 jaar.

Onze gegevens moeten wij uit verschillende perioden putten, in verband met de in de loop der jaren veranderde vaccinatiegewoonte.

Vóór 1930 werden in hoofdzaak kleuters geënt, omdat bij het naar school gaan een vaccinatiebewijs vereist was.

Van 1930-1940 bestond een overgangsperiode. De vaccinatieplicht was, in verband met het voorkomen van vele encefalitisgevallen in de voorafgaande jaren, opgeschort. Voor zover er nog werd ingeënt ging men er hoe langer hoe meer toe over, dit bij de zuigeling te doen tegen het einde van het eerste levensjaar. Daarnaast werden ook nog enkele kleuters ingeënt.

Met ingang van 1 januari 1940 trad een nieuwe wet in werking (wet van 22 december 1939 S. 805), waarbij de inenting van de zuigeling vóór het einde van het eerste levensjaar officieel werd geregeld.

In de laatste tijd gaat men ertoe over hoe langer hoe vroeger te vaccineren, omstreeks het einde van de 2e-3e maand.

Encefalitisgevallen van adolescenten verschijnen voor het eerst in 1941 in de statistiek, en van de volwassen burger geschiedt dit in het jaar 1948.

De definitieve groepering ziet er nu als volgt uit:

$a_1$. Zuigelingen en kinderen onder de 2 jaar in de periode 1924 tot en met 1951.
$a_2$. Idem in de periode 1952 tot en met 1958 (beoordeling door nieuwe „Kleine Commissie").
b. Kleuters van 2 tot 6 jaar, van 1924 tot en met 1931.
c. Schoolkinderen van 7 tot 12 jaar, van 1924 tot en met 1958.
d. Adolescenten van 13 tot 18 jaar, van 1941 tot en met 1958.
e. Volwassen burgers, van 1948 tot en met 1958.

De incubatietijden van de groepen $a_1$ en $a_2$ zijn weergegeven in de tabellen 4 en 6.

Van de andere volgen zij in de tabellen 8 t/m 11.

TABEL 4.

*Incubatietijden van kinderen jonger dan 2 jaar. Tijdvak 1924 t/m 1951*

TABLE 4.

*Incubation times of children under 2 years. Period 1924 to 1951 inclusive*

| Dagen<br>Days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | — | 22 | 26 | Totaal aantal gevallen<br>Total no. of cases | Totaal aantal dagen<br>Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd<br>Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rubriek I<br>Category I | – | – | – | – | – | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | – | 1 | 1 | – | 1 | – | – | – | – | – | – | – | 11 | 108 | 9,8 |
| Rubriek II<br>Category II | – | – | – | – | 1 | 5 | – | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 | – | 1 | – | – | – | – | – | – | 19 | 182 | 9,6 |
| Rubriek III<br>Category III | – | – | – | – | 3 | 2 | 5 | 10 | 3 | 2 | 4 | 3 | 2 | 1 | – | – | – | – | – | – | 1 | 1 | 37 | 357 | 9,6 |
| Rubriek IV<br>Category IV | 1 | – | – | 2 | 1 | 2 | 3 | 4 | 3 | – | 1 | 1 | 1 | 1 | – | – | 2 | – | – | – | – | – | 22 | 190 | 8,6 |
| Rubrieken I t/m IV<br>Categories I through IV | 1 | – | – | 2 | 5 | 10 | 9 | 17 | 10 | 7 | 6 | 6 | 7 | 3 | 1 | 1 | 2 | – | – | – | 1 | 1 | 89 | 837 | 9,4 |

TABEL 5.

*Incubatietijden van kinderen ouder dan 2 jaar en volwassen burgers. Tijdvak 1924 t/m 1951*

TABLE 5.

*Incubation times of children over 2 years and adult civilians. Period 1924 to 1951 inclusive*

| Dagen<br>Days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | – | 22 | 26 | Totaal aantal gevallen<br>Total no. of cases | Totaal aantal dagen<br>Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd<br>Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rubriek I<br>Category I | – | – | – | – | – | 1 | 4 | 1 | 8 | 33 | 56 | 60 | 25 | 9 | 5 | – | – | · | 1 | – | – | – | 203 | 2325 | 11,4 |
| Rubriek II<br>Category II | – | – | – | – | 3 | 1 | 1 | 2 | 4 | 12 | 10 | 15 | 11 | 7 | 3 | 1 | – | – | – | – | – | – | 70 | 792 | 11,3 |
| Rubriek III<br>Category III | – | – | – | 1 | – | 1 | 6 | 5 | 8 | 7 | 10 | 11 | 5 | 4 | 1 | – | 2 | – | – | – | – | – | 61 | 646 | 10,6 |
| Groep IV<br>Group IV | – | – | – | – | – | – | 1 | 1 | – | 6 | 1 | 5 | 1 | – | – | 1 | – | (1 à 38 dagen)<br>(1 to 38 days) | | | | | 17 | 213 | 12,5 |
| Rubrieken I t/m IV<br>Categories I through IV | – | – | – | 1 | 3 | 3 | 12 | 9 | 20 | 58 | 77 | 91 | 42 | 20 | 9 | 2 | 2 | (1 à 38 dagen)<br>(1 to 38 days) | | | | | 351 | 3976 | 11,3 |

TABEL 6.

*Incubatietijden van kinderen jonger dan 2 jaar. Tijdvak 1952 t/m 1958*

TABLE 6.

*Incubation times of children under 2 years. Period 1952 to 1958 inclusive*

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | Totaal aantal gevallen Total no. of cases | Totaal aantal dagen Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dagen Days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | | | |
| Rubriek I Category I | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Rubriek II Category II | – | – | – | – | – | – | 1 | 1 | 1 | – | – | 1 | – | – | – | – | – | 4 | 36 | 9,0 |
| Rubriek III Category III | – | – | – | – | – | – | 1 | – | 1 | 1 | – | – | – | – | – | – | – | 3 | 26 | 8,7 |
| Rubriek IV Category IV | – | 1 | – | 1 | 2 | 2 | 4 | 4 | 2 | 3 | 2 | 1 | – | – | – | – | – | 22 | 170 | 7,7 |
| Rubrieken I t/m IV Categories I through IV | – | 1 | – | 1 | 2 | 2 | 6 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | – | – | – | – | – | 29 | 232 | 8,0 |

TABEL 7.

*Incubatietijden van kinderen ouder dan 2 jaar en volwassen burgers. Tijdvak 1952 t/m 1958*

TABLE 7.

*Incubation times of children over 2 years and adult civilians. Period 1952 to 1958 inclusive*

| Dagen<br>Days | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | Totaal aantal gevallen<br>Total no. of cases | Totaal aantal dagen<br>Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd<br>Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rubriek I<br>Category I | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | 2 | 3 | 5 | 1 | – | – | 11 | 148 | 13,5 |
| Rubriek II<br>Category II | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | 1 | 2 | – | 1 | – | – | 4 | 53 | 13,2 |
| Rubriek III<br>Category III | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Rubriek IV<br>Category IV | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Rubrieken I t/m II<br>Categories I through II | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | 3 | 5 | 5 | 2 | – | – | 15 | 201 | 13,4 |

TABEL 8.

*Incubatietijden van kleuters 2–6 jaar (1924 tot en met 1931)*

TABLE 8.

*Incubation times of pre-school-children of 2–6 years (1924 to 1931 inclusive)*

| Dagen<br>Days | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | Totaal aantal gevallen<br>Total no. of cases | Totaal aantal dagen<br>Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd<br>Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rubriek I<br>Category I | – | – | – | 1 | 6 | 18 | 37 | 37 | 10 | 2 | 1 | – | – | – | 1 | 113 | 1285 | 11,4 |
| Rubriek II<br>Category II | 1 | 1 | – | – | 4 | 5 | 4 | 5 | 3 | 2 | – | – | – | – | – | 25 | 268 | 10,7 |
| Rubriek III<br>Category III | – | 1 | 4 | 2 | 3 | 5 | 6 | 8 | 2 | 3 | 1 | – | – | – | – | 35 | 372 | 10,6 |
| Rubriek IV<br>Category IV | – | – | – | 1 | – | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | – | 1 | – | – | – | 10 | 1 0 | 12,0 |
| Rubrieken I t/m IV<br>Categories I through IV | 1 | 2 | 4 | 4 | 13 | 29 | 48 | 54 | 16 | 8 | 2 | 1 | – | – | 1 | 183 | 2045 | 11,2 |

TABEL 9.

*Incubatietijden van schoolkinderen 7–12 jaar (1924 tot en met 1958)*

TABLE 9.

*Incubation times of schoolchildren of 7–12 years (1924 to 1958 inclusive)*

| Dagen<br>Days | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | Totaal aantal gevallen<br>Total no. of cases | Totaal aantal dagen<br>Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd<br>Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rubriek I<br>Category I | – | – | 2 | 1 | – | 4 | 12 | 19 | 13 | 6 | 1 | – | – | – | – | 58 | 690 | 11,9 |
| Rubriek II<br>Category II | 1 | – | – | – | – | 3 | 1 | 3 | 5 | 2 | 1 | 1 | – | – | – | 17 | 206 | 12,1 |
| Rubriek III<br>Category III | – | – | – | – | 3 | – | 1 | – | 1 | 1 | – | – | – | – | – | 6 | 65 | 10,8 |
| Rubriek IV<br>Category IV | – | – | – | – | – | 2 | – | – | – | – | – | – | – | – | – | 2 | 20 | 10,0 |
| Rubrieken I t/m IV<br>Categories I through IV | 1 | – | 2 | 1 | 3 | 9 | 14 | 22 | 19 | 9 | 2 | 1 | – | – | – | 83 | 981 | 11,8 |

TABEL 10. *Incubatietijden van adolescenten 13–18 jaar (1941 t/m 1958)*
TABLE 10. *Incubation times of adolescents of 13–18 years (1945 to 1958 inclusive)*

| | | | | | | | | | | | | | Totaal aantal gevallen Total no. of cases | Totaal aantal dagen Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dagen Days | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | | | |
| Rubriek I Category I | – | – | – | – | – | 1 | – | 5 | 3 | 3 | – | – | 12 | 151 | 12,6 |
| Rubriek II Category II | – | – | – | – | – | – | 1 | 1 | – | – | – | – | 2 | 23 | 11,5 |
| Rubriek III Category III | – | – | – | – | – | – | – | – | 1 | – | 1 | – | 2 | 28 | 14,0 |
| Rubriek IV Category IV | nihil nil | | | | | | | | | | | | | | |
| Rubrieken I t/m IV Categories I through IV | – | – | – | – | – | 1 | 1 | 6 | 4 | 3 | 1 | – | 16 | 202 | 12,6 |

TABEL 11. *Incubatietijden van volwassen burgers (1948 t/m 1958)*
TABLE 11. *Incubation times of adult civilians (1948 to 1958 inclusive)*

| | | | | | | | | | | | | | Totaal aantal gevallen Total no. of cases | Totaal aantal dagen Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dagen Days | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | | | |
| Rubriek I Category I | – | – | – | – | – | – | 1 | 3 | 3 | 5 | 1 | – | 13 | 171 | 13,2 |
| Rubriek II Category II | – | – | – | – | – | – | – | 1 | 2 | – | 1 | – | 4 | 53 | 13,2 |
| Rubriek III Category III | – | – | 1 | – | – | – | – | – | 1 | – | 1 | – | 3 | 35 | 11,7 |
| Rubriek IV Category IV | nihil nil | | | | | | | | | | | | | | |
| Rubrieken I t/m IV Categories I through IV | – | – | 1 | – | – | – | 1 | 4 | 6 | 5 | 3 | – | 20 | 259 | 13,0 |

Deze tabellen werden de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O. overgelegd, die voor haar berekeningen alléén de rubrieken I en II beschouwde. Aan het desbetreffende rapport wordt het volgende ontleend:

De verdelingen van deze incubatietijden benaderden voldoende de normale verdeling, zodat van de techniek van de variantie-analyse gebruik werd gemaakt.

TABEL 12.
*Vergelijking van de gemiddelde incubatietijden op verschillende leeftijden voor rubrieken I en II afzonderlijk*

TABLE 12.
*Comparison of the average incubation periods at different ages. Categories I and II separate*

| Groep<br>Group | | Rubriek I<br>Category I | | Rubriek II<br>Category II | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Gem. incubatietijd<br>Ave. incubation time | Aant.<br>No. | Gem. incubatietijd<br>Ave. incubation time | Aant.<br>No. |
| Volwassen burgers<br>Adult civilians | 1948 t/m 1958 | 13,2 | 13 | 13,2 | 4 |
| Adolescenten<br>Adolescents | 1941 t/m 1958 | 12,6 | 12 | 11,5 | 2 |
| Schoolkinderen<br>7–12 jaar<br>Schoolchildren<br>7–12 years | 1924 t/m 1958 | 11,9 | 58 | 12,1 | 17 |
| Kleuters 2–6 jaar<br>Pre-schoolchildren<br>2–6 years | 1924 t/m 1931 | 11,4 | 113 | 10,7 | 25 |
| Zuigelingen enz.<br>Infants etc. | 1924 t/m 1951 | 9,8 | 11 | 9,6 | 19 |
| Zuigelingen enz.<br>Infants etc. | 1952 t/m 1958 | — | — | 9,0 | 4 |

Er bestaan sterk significante verschillen tussen de gemiddelden in rubriek I en evenzo tussen die van rubriek II ($P < 0{,}0001$, resp. $P = 0{,}005$).

De gemiddelden van rubrieken I en II verschillen voor geen der groepen significant; bovendien is in één groep het gemiddelde gelijk en in een andere het gemiddelde in rubriek II groter dan dat van I (tabel 12).

Het is dus geoorloofd per groep rubriek I en II samen te nemen. De zuigelingen worden wegens niet-significante verschillen ook samen genomen. De uitkomsten daarvan zijn vermeld in tabel 13.

TABEL 13.

*Vergelijking van de gemiddelde incubatietijden op verschillende leeftijden voor rubrieken I en II tezamen*

TABLE 13.

*Comparison of the average incubation periods at different ages. Categories I and II taken together*

| Groep<br>Group | | Rubrieken I + II<br>Categories I + II | |
|---|---|---|---|
| | | Gem. incubatietijd<br>Ave. incubation time | Aantal<br>No. |
| 1. Volwassen burgers<br>Adult civilians | 1948 t/m 1958 | 13,2 | 17 |
| 2. Adolescenten<br>Adolescents | 1941 t/m 1958 | 12,4 | 14 |
| 3. Schoolkinderen<br>Schoolchildren | 1924 t/m 1958 | 11,9 | 75 |
| 4. Kleuters<br>Pre-schoolchildren | 1924 t/m 1931 | 11,3 | 138 |
| 5. Zuigelingen enz.<br>Infants etc. | 1924 t/m 1958 | 9,6 | 34 |

Past men de maatstafmethode van Scheffé toe, dan zijn op het 5 % punt onderling significant verschillend:
Volwassen burgers — met de kleuters.
Volwassen burgers — met de zuigelingen enzovoorts.
De kleuter, het schoolkind en de adolescent met de zuigeling.

*Hiermede is aangetoond, dat de gemiddelde incubatieduur toeneemt met de leeftijd. De gemiddelden van de groepen boven de kleuterleeftijd verschillen onderling niet significant.*

### *De incubatietijd bij militairen*

Wij hadden verwacht te kunnen aantonen, dat in de groep militairen, die in de periode 1945 t/m 1953 werden ingeënt, de incubatieperiode korter zou zijn dan in het tijdperk 1954 tot en met 1959. De eerste groep toch kreeg veelal met hun pokkenvaccinatie tegelijk een „cocktailinjectie" en mocht met de weekends met verlof naar huis, waardoor zij aan de medische controle en aan militair toezicht waren onttrokken. De tweede was en is onderworpen aan een strenge leefregel, zoals vastgesteld door een Commissie (Commissie art. 3.2 Wet Immunisatie Militairen). Deze leefregel vindt men in bijlage 1 en 2.

Ons inziens was de eerste groep onderworpen aan een extra „stress", hetgeen in een kortere incubatietijd zou kunnen resulteren.

De incubatietijden van beide groepen zijn vermeld in tabel 14 en tabel 15.

TABEL 14.

*Incubatietijden militairen (Leger en Luchtmacht) (1946 t/m 1953)*

TABLE 14.

*Incubation times military personnel (Army and Air Force) (1946 to 1953 inclusive)*

| Dagen<br>Days | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | Totaal aantal gevallen<br>Total no. of cases | Totaal aantal dagen<br>Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd<br>Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rubriek I<br>Category I | – | – | – | 1 | – | – | 5 | 1 | – | 3 | 4 | 4 | – | – | – | – | 18 | 223 | 12,4 |
| Rubriek II<br>Category II | – | – | – | – | – | – | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | – | – | – | – | – | 6 | 70 | 11,7 |
| Rubriek III<br>Category III | 1 | – | – | – | 1 | 1 | 3 | 1 | – | – | – | – | – | 1 | – | – | 8 | 79 | 9,9 |
| Rubriek IV<br>Category IV | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | 1 | 1 | 19 | 19,0 |
| Rubrieken I t/m IV<br>Categories I through IV | 1 | – | – | 1 | 1 | 1 | 10 | 3 | 1 | 4 | 5 | 4 | – | 1 | – | 1 | 33 | 391 | 11,8 |

TABEL 15.

*Incubatietijden militairen (Leger, Luchtmacht en Marine) (1954 t/m 1959)*

TABLE 15.

*Incubation times of military personnel (Army, Air Force and Navy) (1954 to 1959 inclusive)*

| | | | | | | | | | | | | | | | | | Totaal aantal gevallen<br>Total no. of cases | Totaal aantal dagen<br>Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd<br>Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dagen<br>Days | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | | | |
| Rubriek I<br>Category I | – | – | – | – | – | – | 1 | 1 | 3 | 4 | 2 | 3 | – | – | – | – | 14 | 182 | 13 |
| Rubriek II<br>Category II | – | – | – | – | – | – | — | 1 | – | – | 2 | 1 | – | – | – | – | 4 | 54 | 13,5 |
| Rubriek III<br>Category III | nihil<br>nil | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rubriek IV<br>Category IV | nihil<br>nil | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rubrieken I t/m IV<br>Categories I through IV | – | – | – | – | – | – | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | 4 | – | – | – | – | 18 | 236 | 13,1 |

Wij zien, dat inderdaad de incubatietijden in de rubrieken I en II van beide groepen afzonderlijk verschillen in de zin, zoals wij het verwachtten, namelijk een kortere in de eerste groep.

De rubrieken I van de beide groepen verschillen echter niet significant. Van de rubriek II is in verband met de te kleine aantallen geen significantieberekening mogelijk.

### *De incubatietijd van revaccinatie-encefalitis*

Zoals reeds eerder werd opgemerkt, is het dikwijls uit de aantekeningen bij de revaccinatie-encefalitiden niet op te maken, met welke van de drie soorten locale reacties wij te maken hebben gehad.

Bij die plaatselijke reacties, welke wijzen op een verloren gegaan zijn van de immuniteit, zou men in biologische zin niet van een *re*vaccinatie-encefalitis mogen spreken. Verwezen moge worden naar blz. 67 e.v.

Volgens Van Bouwdijk Bastiaanse (1941 en 1955) zou bij de encefalitis na echte revaccinatie de incubatietijd korter zijn dan van die na eerste enting. In zijn materiaal was de gemiddelde incubatieperiode 5,5 dag. Wij hebben deze periode herberekend door de ziektegeschiedenissen sinds 1929 nog eens te bestuderen, daarbij de soort van de locale reactie in het midden latend. Hierbij werd uitgegaan van de gedachte dat, wanneer de „echte" revaccinatie-encefalitiden — die zeker een groot deel van het materiaal uitmaakten — inderdaad een kortere incubatietijd hebben, dit toch zeker naar voren zou komen.

In de vorige bladzijden hebben wij aangetoond, dat er een verband bestond tussen de lengte van de incubatietijd van de encefalitis na primovaccinatie en de leeftijd van de enteling. Wij weten niet of dit bij de revaccinatie óók het geval is. In ons materiaal komt echter slechts één kleuter voor van 5 jaar, zodat een eventuele leeftijdsinvloed te verwaarlozen is.

De gemiddelde incubatietijden nu vindt men in tabel 16. De jaren 1929 en 1951 leverden de grootste aantallen (alastrimepidemie te Rotterdam, pokkenepidemie te Tilburg).

Nog zij medegedeeld, dat personen, van wie het niet zeker was of zij vroeger wel een primovaccinatie hadden ondergaan, niet in de statistiek zijn opgenomen.

Aangezien bij de revaccinatie van militairen geen speciale leefregel voorgeschreven werd en wordt, is hier geen scheiding gemaakt met de burgers. Alleen zijn diegenen uit de statistiek gelaten, die tegelijk met hun pokkenrevaccinatie een herinenting met de „legercocktail" ontvingen.

Wij zien dan, dat inderdaad de incubatietijd bij de revaccinatie-encefalitis korter is.

Wanneer wij uit ons materiaal diegenen uitzoeken, die zeker met een immuniteitsreactie hebben gereageerd en *bij wie de incubatietijd vaststaat*, krijgen wij slechts de beschikking over 7 gevallen, waarvan wij het lijstje op blz. 99 kunnen samenstellen.

TABEL 16.
*Incubatietijden revaccinatie-encefalitiden (1924 t/m 1958)*
TABLE 16.
*Incubation times of revaccination encephalitis cases (1924 to 1958 inclusive)*

| | | | | | | | | | | | | | | | | | Totaal aantal gevallen<br>Total no. of cases | Totaal aantal dagen<br>Total no. of days | Gemiddelde incubatie-tijd<br>Average incubation time |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dagen<br>Days | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | | | |
| Rubriek I<br>Category I | 1 | – | 1 | 1 | – | 2 | 2 | 2 | 2 | 5 | – | – | 1 | – | – | – | 17 | 182 | 10,7 |
| Rubriek II<br>Category II | – | – | – | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | – | – | 1 | – | 1 | – | – | 1 | 9 | 105 | 11,7 |
| Rubriek III<br>Category III | – | – | – | 2 | – | – | 1 | 2 | – | – | – | – | – | – | – | – | 5 | 46 | 9,2 |
| Rubriek IV<br>Category IV | nihil<br>nil | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rubrieken I t/m IV<br>Categories I through IV | 1 | – | 1 | 4 | 1 | 3 | 4 | 6 | 2 | 5 | 1 | – | 2 | – | – | 1 | 31 | 333 | 10,7 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| incubatietijd | 4 dagen | 1 geval | 4 dagen |
| ,, | 6 ,, | 1 geval | 6 dagen |
| ,, | 7 ,, | 2 gevallen | 14 dagen |
| ,, | 9 ,, | 1 geval | 9 dagen |
| ,, | 10 ,, | 1 geval | 10 dagen |
| ,, | 13 ,, | 1 geval | 13 dagen |
| Totaal | | 7 gevallen | 56 dagen |

De gemiddelde incubatietijd voor de revaccinatie-encefalitis na een immuniteitsreactie bedraagt dus in dit kleine materiaal 8 dagen. Wij hebben niet kunnen nagaan, hoe Van Bouwdijk Bastiaanse tot de uitkomst van 5,5 dag kwam.

## *De letaliteit*

### *De letaliteit na primovaccinatie*

Terwijl men vroeger algemeen de letaliteit berekende naar het totale aantal gevallen, voorgekomen bij alle leeftijden, gaat men er thans hoe langer hoe meer toe over dit te doen voor bepaalde leeftijdsgroepen of ,,jaarklassen''. Dit gebeurt onder andere, omdat hieruit aanwijzingen kunnen worden geput voor het doen verrichten van de primovaccinatie op of vóór een bepaalde leeftijd.

De eerste gegevens werden door Van Bouwdijk Bastiaanse et al. medegedeeld op de zitting van de 21e juli 1925 van de ,,Académie de Médecine'' te Parijs. Het betrof 34 gevallen bij kleuters, van wie 14 overleden: 41,2 %.

Het Nederlandse Encephalitisrapport van 1932 geeft de sterfte over de jaren 1924 tot en met 1929 als volgt op:

| | |
|---|---|
| Rubriek I | : 32,6 % |
| Rubriek II | : 19,5 % |
| Rubriek III | : 32,1 % |
| Rubriek IV | : 40,0 % |
| Alle rubrieken tezamen | : 30,8 % |

Volgens het Engelse rapport was de letaliteit over de periode 1922-1928 50 %. Voor Duitsland berekent Eckstein (1929) 34,8 %.

Kaiser en Zappert (1938) vinden 30,8 % bij 240 zekere gevallen voorgekomen in Oostenrijk.

Van Loghem (1956) stelde uit Nederlandse cijfers een statistiek samen over 1927-1937. Wij geven deze statistiek weer in tabel 17, waarbij wij de cijfers anders hebben gerangschikt, en bovendien twee nieuwe kolommen (de beide laatste) hebben toegevoegd.

TABEL 17.

*Meningo-myelo-encephalitis postvaccinalis in Nederland (1927–1937)*

TABLE 17.

*Meningo-myelo-encephalitis postvaccinalis in the Netherlands (1927–1937)*

| Leeftijd<br>Age | Aantal vaccinaties<br>No. of vaccinations | Aantal ziekte-gevallen<br>No. of cases | Per 100.000 inentingen<br>Per 100.000 vaccinations | Aantal sterf-gevallen<br>No. of deaths | Per 100.000 inentingen<br>Per 100.000 vaccinations | Letaliteit %<br>Mortality % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 jr.<br>0 yr. | 65.727 | 5 | 7,6 | — | — | — |
| 1 jr.<br>1 yr. | 101.612 | 5 | 5,0 | — | — | — |
| 2 jr.<br>2 yr. | 92.309 | 14 | 15,2 | 4 | 4,3 | 28,6 |
| 3 jr.<br>3 yr. | 84.116 | 28 | 33,3 | 8 | 9,5 | 28,6 |
| 4 jr.<br>4 yr. | 66.810 | 27 | 40,0 | 12 | 17,9 | 44,4 |
| 5 jr.<br>5 yr. | 57.247 | 22 | 40,0 | 7 | 12,2 | 31,8 |
| 6–11 jr.<br>6–11 yr. | 57.818 | 38 | 65,5 | 6 | 10,3 | 15,8 |
| >11 jr.<br>>11 yr. | 44.118 | 13 | 30,0 | 5 | 11,3 | 38,4 |

De statistiek van Van Loghem is verwarrend, doordat in het aantal encefalitisgevallen ook die, opgetreden na revaccinatie in het jaar 1929 (massavaccinaties in verband met de variola-epidemie te Rotterdam), zijn inbegrepen. Het aantal herinentingen werd echter niet vermeld. [1]) Dit bedroeg 1.296.801. De leeftijdsverdeling is geheel onbekend; het is echter zeker, dat in het aantal vaccinaties, vooral van de leeftijdsgroep boven de 6 jaar, een onbekend aantal herinentingen uit het jaar 1929 voorkomen. Het is daarom beter dit jaar niet in de statistiek op te nemen.

Wanneer wij dit doen krijgen wij een „verbeterde statistiek" weergegeven in tabel 18.

Het weglaten van het jaar 1929 heeft tot gevolg, dat onder de leeftijdsgroep „ouder dan 11 jaar" geen ziektegevallen meer voorkomen! In tabel 18

1) Dit geschiedt wel bij Brouwer (1939/1940), die cijfers over hetzelfde tijdvak geeft.

TABEL 18.

*Meningo-myelo-encephalitis postvaccinalis in Nederland in het tijdvak 1927–1937, uitgezonderd het jaar 1929*

TABLE 18.

*Meningo-myelo-encephalitis postvaccinalis in the Netherlands in the period 1927–1937, excepting the year 1929*

| Leeftijd<br>Age | Aantal vaccinaties<br>No. of vaccinations | Aantal ziekte-gevallen<br>No. of cases | Per 100.000 inentingen<br>Per 100.000 vaccinations | Aantal sterf-gevallen<br>No. of deaths | Per 100.000 inentingen<br>Per 100.000 vaccinations | Letali-teit %<br>Mortal-ity % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 jr.<br>0 yr. | 54.941 | 5 | 9,1 | – | — | — |
| 1 jr.<br>1 yr. | 80.051 | 3 | 3,7 | – | — | — |
| 2 jr.<br>2 yr. | 70.482 | 9 | 12,7 | 3 | 4,2 | 33,3 |
| 3 jr.<br>3 yr. | 64.145 | 19 | 29,6 | 5 | 7,8 | 26,3 |
| 4 jr.<br>4 yr. | 49.897 | 20 | 40,0 | 9 | 18,0 | 45,0 |
| 5 jr.<br>5 yr. | 44.165 | 13 | 29,4 | 4 | 9,0 | 30,8 |
| 6–11 jr.<br>6–11 yr. | 26.697 | 15 | 56,1 | 4 | 14,9 | 26,7 |
| >11 jr.<br>>11 yr. | 6.266 | — | — | – | — | — |

zien wij, dat in het algemeen de encefalitisfrequentie lager is. Dit zou samen kunnen hangen met de waarneming, dat gedurende massavaccinaties (o.a. 1929!) deze frequentie hoger is.

In de periode 1927-1937 zijn er bij de 0- en 1-jarigen geen sterfgevallen voorgekomen; terwijl ook de morbiditeit laag was. Opgemerkt dient te worden, dat de statistiek slechts rekening houdt met de gevallen, ingedeeld in de rubrieken I en II.

In 1937 gaf Van Bouwdijk Bastiaanse de volgende cijfers omtrent encephalitis postvaccinalis bij kinderen:

tot 2 jaar : ziektegevallen 9, sterfgevallen 0;
2-11 jaar : ziektegevallen 116, sterfgevallen 35, letaliteit 30 %.

TABEL 19.
*Encephalitis postvaccinalis in Nederland (1930–1943). Rubrieken I en II (ontleend aan Van den Berg)*

TABLE 19.
*Encephalitis postvaccinalis in the Netherlands (1930–1943). Categories I and II (cited from Van den Berg)*

| Leeftijd<br>Age | Aantal vaccinaties<br>No. of vaccinations | Aantal ziekte-gevallen<br>No. of cases | Per 10.000 vaccinaties<br>Per 10.000 vaccinations | Aantal sterf-gevallen<br>No. of deaths | Per 10.000 vaccinaties<br>Per 10.000 vaccinations | Letaliteit<br>Mortality |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 jr.<br>0 yr. | 298.557 | 9 | 0,3 | 3 | 0,1 | 33,0 % |
| 1 jr.<br>1 yr. | 142.737 | 13 | 0,9 | 1 | 0,07 | 7,7 % |
| 2 jr.<br>2 yr. | 46.972 | 6 | 1,275 | 1 | 0,213 | 16,7 % |
| 3 jr.<br>3 yr. | 31.445 | 5 | 1,6 | 0 | 0,0 | 0,0 % |
| 4 jr.<br>4 yr. | 23.823 | 8 | 3,36 | 4 | 1,7 | 50,0 % |
| 5 jr.<br>5 yr. | 19.830 | 4 | 2,0 | 1 | 0,5 | 25,0 % |
| 6–11 jr.<br>6–11 yr. | 29.382 *a*) | 31 | 10,5 | 13 | 4,4 | 42,0 % |
| >11 jr.<br>>11 yr. | 9.323 *a*) | 2 | 2,15 | 1 | 1,075 | 50,0 % |
| | 602.069 | 78 | 1,30 | 24 | 1,3 | 30,8 % |

*a*) Revaccinaties inbegrepen.
*a*) Revaccinations included.

De Nederlandse statistiek van Van den Berg (1947/1948) over de jaren 1930-1943 vindt men in tabel 19.

Ook hier zijn slechts, zoals uit het hoofd van de tabel blijkt, alleen de rubrieken I en II vermeld. Wanneer wij de rubrieken III en IV meerekenen, waardoor een betere indruk wordt verkregen over het aantal slachtoffers, dat met de voorafgaande vaccinatie in verband wordt gebracht, krijgen wij tabel 20.

TABEL 20.

*Encephalitis postvaccinalis in Nederland (1930–1943). Alle rubrieken.*

TABLE 20.

*Encephalitis postvaccinalis in the Netherlands (1930–1943). All categories.*

| Leeftijd<br>Age | Aantal vaccinaties<br>No. of vaccinations | Aantal gevallen<br>No. of cases | Per 10.000 vaccinaties<br>Per 10.000 vaccinations | Aantal sterf-gevallen<br>No. of deaths | Per 10.000 vaccinaties<br>Per 10.000 vaccinations | Letaliteit<br>Mortality |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 jr.<br>0 yr. | 298.557 | 27 | 0,90 | 11 | 0,36 | 40,8 % |
| 1 jr.<br>1 yr. | 142.737 | 19 | 1,33 | 2 | 0,14 | 10,5 % |
| 2 jr.<br>2 yr. | 46.972 | 8 | 1,70 | 1 | 0,21 | 12,5 % |
| 3 jr.<br>3 yr. | 31.445 | 8 | 2,54 | 1 | 0,31 | 12,5 % |
| 4 jr.<br>4 yr. | 23.823 | 11 | 4,61 | 5 | 2,09 | 45,4 % |
| 5 jr.<br>5 yr. | 19.830 | 9 | 4,53 | 3 | 1,51 | 33,3 % |
| 6–11 jr.<br>6–11 yr. | 29.382 *a*) | 37 | 12,59 | 13 | 4,42 | 35,1 % |
| >11 jr.<br>>11 yr. | 9.323 *a*) | 5 | 5,36 | 1 | 1,07 | 20,0 % |
| | 602.069 | 124 | 2,05 | 37 | 0,61 | 29,8 % |

*a*) Revaccinaties inbegrepen.
*a*) Revaccinations included.

Onder de 0- en 1-jarigen zijn dus 46 gevallen van encefalitis voorgekomen op 441.294 primovaccinaties; dit is 1,04 per 10 000, met een sterfte van 13 gevallen, dit is 0,29 per 10 000.

Keyzer en Nieuwenhuis behandelden te Tilburg in 1947 27 gevallen van encephalitis postvaccinalis (schoolkinderen), waaronder slechts 2 sterfgevallen voorkwamen.

Heinertz (1947/1948) geeft Zweedse cijfers van 1924 tot 1946. Hij komt tot het lage cijfer van 14,1 %. Over de jaren 1934 tot 1946 werd zelfs 5,7 % genoteerd. Volgens hem zou Zweden het laagste letaliteitscijfer hebben.

Noorse cijfers: volgens een „Editorial" in de Journal of the American Medical Association, Vol. 157, No. 9, blz. 747, kwamen in Noorwegen van 1921 tot 1946 109 encephalitis postvaccinalisgevallen voor, waarvan 47 overleden; dit is 43,1 %. Voor de jaren 1933 tot 1946 waren de cijfers resp. 69 en 39, dit is een sterfte van 56,5 %.

CONYBEARE (1948) geeft de volgende Engelse cijfers over de jaren 1927 tot 1946:

Totaal aantal gevallen 222. Overleden 110.

Verdeeld over de volgende leeftijdsklassen:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0— 2-jarigen: | 27, | waarvan | 21 | overleden. |
| 2— 5-jarigen: | 6, | „ | 3 | „ |
| 5—15-jarigen: | 103, | „ | 52 | „ |
| Ouder dan 15 jaar: | 86, | „ | 34 | „ |

In tegenstelling tot de Nederlandse cijfers is de letaliteit in de leeftijdsklasse 0-2 jaar opvallend hoog. Dit wordt nog eens bevestigd door de laatste Engelse statistiek uit „The Annual reports of the Chief Medical Officer of the Ministry of Health for the years 1951 to 1957 inclusive".

Van de 31 patiëntjes, die in de groep van de 0-jarigen voorkwamen, stierven er 17, dit is 54.8 %. Onder de 1- tot 4-jarigen kwam slechts één — gunstig verlopen geval — van postvaccinale encefalitis voor; in de groep van de 5- tot 14-jarigen waren er 4 ziektegevallen, zonder sterfte.

Ons zijn de volgende Duitse gegevens bekend:
Volgens SAUER en TRÜB (1951) werden er in het tijdvak 1946-1948 in de Westduitse provincie Noordrijn-Westfalen 32 ziektegevallen na primovaccinatie aangegeven, waarvan 13 sterfgevallen (40,6 %). Uit een latere publikatie van TRÜB en SAUER (1955) blijkt, dat de auteurs bij de samenstelling van hun statistieken diverse moeilijkheden hadden ondervonden, zo bijvoorbeeld met de aangifte en verificatie van de gevallen. Dit soort moeilijkheden hebben wij ook ondervonden.

In de jaren 1946-1953 (het jaar 1951 niet medegerekend) werden in Noordrijn-Westfalen 63 ziektegevallen gemeld, waarvan 25 sterfgevallen (39,7 %).

HERRLICH et al. (1956) gaven cijfers over Beieren. In de jaren 1940-1955 werden bij 0- tot 12-jarigen 78 ziektegevallen aangegeven, waarvan 40 overleden. Ook hun valt het aantal zieken en sterfgevallen op bij de 0-jarigen: „Erschreckend ist die Häufung im ersten Lebensjahr". Wij nemen het hiervolgende staatje van de auteurs over. Zij geven alleen absolute getallen.

*Voorgekomen sterfgevallen aan postvaccinale encefalitis in Beieren (1940–1955)*
*Reported deaths from postvaccinal encephalitis in Bavaria (1940–1955)*

| | 0–1 jaar<br>0–1 years | 1–2 jaar<br>1–2 years | 2–4 jaar<br>2–4 years | 4–6 jaar<br>4–6 years | 6–12 jaar<br>6–12 years |
|---|---|---|---|---|---|
| Meisjes<br>Girls | 12 | 5 | 1 | 1 | 1 |
| Jongens<br>Boys | 7 | 6 | 4 | 1 | 2 |

Hoff (1958), op een Tagung der Vorsteher Deutscher Impfanstalten, geeft over de Bondsrepubliek het letaliteitscijfer 30-50 %,

Oostenrijkse gegevens vindt men in de publikaties van Puntigam en Berger.

Puntigam (1951): In de jaren 1925-1950 kwamen in Oostenrijk 492 gevallen van postvaccinale encefalitis voor (na primo- *en* na revaccinatie), waarvan 144 overleden: 29 %.

Berger en Puntigam (1958 a) geven de laatste ons bekende gegevens: 590 ziektegevallen, waarvan 166 letaal: 28,1 %.

In Oostenrijk komen per jaar gemiddeld 14 ziektegevallen voor, met een letaliteit van 25 % (Berger 1958).

Uit het bovengegeven overzicht blijkt, dat men de letaliteit van postvaccinale encefalitis (over alle leeftijden tezamen berekend) op ongeveer 30 % kan stellen. Het is niet geheel duidelijk, waarop de soms grote verschillen tussen de landen berusten.

Bij de 0-jarigen was de letaliteit tot 1937 in Nederland nog nihil, waarschijnlijk door het toen nog geringe aantal ziektegevallen. Zes jaar later werd de sterfte meer in overeenstemming met die in Engeland en Duitsland bevonden (33 % - 40 %).

Zo had bijvoorbeeld Noorwegen over de jaren 1933-1946 een percentage van 56,5, Zweden over vrijwel hetzelfde tijdvak (1934-1946) 5,7. Ongetwijfeld zullen de criteria, welke men aan de diagnose stelt, hierbij een rol spelen. Of een geografische factor (zie hiervoor later) van belang is, is onbekend. Van veel belang is de ingestelde therapie. Uit eigen ervaring kan worden medegedeeld, dat met name de moderne wijze van beademen in enkele gevallen levensreddend heeft gewerkt.

Evenals de incubatietijd, hebben wij het sterftecijfer aan de hand van de gegevens tot het jaar 1958 opnieuw bewerkt. Ook hier hebben wij de splitsing burger-militair gemaakt. Bij de burgers maken wij weer een onderscheid tussen de personen jonger en ouder dan 2 jaar.

Twee tijdvakken worden weer beschouwd, met het jaar 1951 als grens.

Alvorens wij onze cijfers geven moeten nog enkele bijzonderheden worden medegedeeld, welke voor de beoordeling van belang zijn.

De gegeven aantallen betreffen de ziekte- en sterfgevallen, welke aan de Kleine Encephalitis Commissie (in den vervolge aangeduid met de letters K.E.C.) bekend *en* door haar geverifieerd waren. Het contact met het Centraal Bureau voor de Statistiek (kortheidshalve verder genoemd het C.B.S.) bracht het feit aan het licht, dat het aantal aan dit bureau opgegeven sterfgevallen aan encephalitis postvaccinalis niet overeenkwam met dat aan de K.E.C. bekend.

De volgende drie mogelijkheden hebben zich voorgedaan:

a. Er waren sterfgevallen, alléén bekend aan de K.E.C.
b. Er waren sterfgevallen, alléén bekend aan het C.B.S.
c. Er waren gemeenschappelijk bekende gevallen.

Deze verschillen gaan terug tot 1941. Verder teruggaande gegevens waren niet ter beschikking.

Vele gevallen, alleen aan het C.B.S. bekend, konden door de K.E.C. om allerlei redenen, helaas niet worden geverifieerd. Zij werden uit onze statistiek gelaten en zullen apart worden vermeld.

Verder moet nog worden medegedeeld, dat nu nog steeds, zij het sporadisch, vroegere gevallen ontdekt worden. Ook in dit opzicht zijn de cijfers „voorlopig".

TABEL 21.

*Encephalitis postvaccinalis. Letaliteit kinderen <2 j. Tijdvak 1924 t/m 1951*

TABLE 21.

*Encephalitis postvaccinalis. Child mortality < 2 years. Period 1924 to 1951 inclusive*

| | Aantal encefalitisgevallen No. of encephalitis cases | Aantal sterfgevallen No. of deaths | Letaliteit % Mortality % |
|---|---|---|---|
| Rubriek I Category I | 13 | 1 | 7,7 |
| Rubriek II Category II | 20 | 3 | 15,0 |
| Rubriek III Category III | 42 | 16 | 38,1 |
| Rubriek IV Category IV | 27 | 10 | 37,1 |
| Rubrieken I t/m IV Categories I through IV | 102 | 30 | 29,4 |

TABEL 22.

*Encephalitis postvaccinalis. Letaliteit kinderen < 2 jaar. Tijdvak 1952 t/m 1958*

TABLE 22.

*Encephalitis postvaccinalis. Child mortality < 2 years. Period 1952 to 1958 inclusive*

| | Aantal encefalitisgevallen No. of encephalitis cases | Aantal sterfgevallen No. of deaths | Letaliteit % Mortality % |
|---|---|---|---|
| Rubriek I Category I | 0 | — | — |
| Rubriek II Category II | 5 | — | — |
| Rubriek III Category III | 5 | — | — |
| Rubriek IV Category IV | 35 | 20 | 57,1 |
| Rubrieken I t/m IV Categories I through IV | 45 | 20 | 44,4 |

In tabel 21 vindt men de sterfgevallen van de kinderen onder de 2 jaar weergegeven, voorgekomen in het tijdvak 1924 t/m 1951. De dood trad hier op gemiddeld 12,5 dag na de vaccinatie en gemiddeld 2,6 dag na de eerste ziekteverschijnselen, welke als afkomstig van encephalitis postvaccinalis werden beschouwd.

*Wanneer men volgens de tot nu toe gevolgde methode de Nederlandse statistiek had samengesteld, door alleen rubrieken I en II te beschouwen,* zou men tot de volgende cijfers zijn gekomen: 33 ziekte- met 4 sterfgevallen, d.i. een letaliteit van 12,1 %!

In tabel 22 vindt men de overeenkomstige cijfers vermeld voor het tijdvak 1952 t.m. 1958. De verschillen springen direct in het oog; zij zijn het gevolg van de werkwijze van de nieuwe rubriceringscommissie (ruime interpretatie van het begrip encephalitis postvaccinalis; indeling in cat. IV) en van het epidemiologische onderzoek: actief opsporen van gevallen. Het zieke kind stierf gemiddeld 9,1 dag na de vaccinatie, gemiddeld 1 dag na het begin der ziekteverschijnselen.

De cijfers van de kinderen boven de 2 jaar en de volwassen burgers vindt men in de tabellen 23 en 24, respectievelijk voor de tijdvakken 1924 t.m. 1951 en 1952 t.m. 1958.

TABEL 23.

*Encephalitis postvaccinalis. Letaliteit kinderen boven de 2 jaar en volwassen burgers. Tijdvak 1924 t/m 1951*

TABLE 23.

*Encephalitis postvaccinalis. Mortality in children over 2 years and adult civilians. Period 1924 to 1951 inclusive*

| | Aantal encefalitisgevallen No. of encephalitis cases | Aantal sterfgevallen No. of deaths | Letaliteit % Mortality % |
|---|---|---|---|
| Rubriek I Category I | 242 | 78 | 32,2 |
| Rubriek II Category II | 83 | 12 | 14,4 |
| Rubriek III Category III | 78 | 18 | 23,1 |
| Rubriek IV Category IV | 27 | 7 | 26,0 |
| Rubrieken I t/m IV Categories I through IV | 430 | 115 | 26,7 |

TABEL 24.

*Encephalitis postvaccinalis. Letaliteit kinderen boven de 2 jaar en volwassen burgers. Tijdvak 1952 t/m 1958*

TABLE 24.

*Encephalitis postvaccinalis. Mortality in children over 2 years and adult civilians. Period 1952 to 1958 inclusive*

| | Aantal encefalitisgevallen No. of encephalitis cases | Aantal sterfgevallen No. of deaths | Letaliteit % Mortality % |
|---|---|---|---|
| Rubriek I Category I | 15 | 1 *a*) | 6,7 |
| Rubriek II Category II | 5 | 1 | 20,0 |
| Rubriek III Category III | 0 | – | — |
| Rubriek IV Category IV | 1 | 1 | ? |
| Rubrieken I t/m IV Categories I through IV | 21 | 3 *a*) | 14,3 |

*a*) Hierbij niet medegerekend een geval van myelitis postvaccinalis, waarbij de patiënt enige maanden na het verdwijnen van de acute symptomen aan een urineweginfectie overleed.

*a*) Not included a case of postvaccinal myelitis in which the patient died of an urinary infection, several months after the disappearance of the acute symptoms.

Ofschoon de getallen over 1952 t.m. 1958 klein zijn, mogen wij aan het lagere letaliteitscijfer toch waarde toekennen. Ons therapeutisch arsenaal is namelijk uitgebreid. Zoals opgemerkt, heeft met name de moderne wijze van beademing enkele malen levensreddend gewerkt.

In het tijdvak 1924 t.m. 1951 stierven de patiënten gemiddeld 16 dagen na de vaccinatie, gemiddeld 4,7 dag na het begin der encefalitisverschijnselen.

Voor de periode 1952 t.m. 1958 hebben wij deze berekening in verband met de kleine getallen niet gemaakt.

Wanneer wij nu overgaan tot het geven van de cijfers voor militairen, dan doen wij dat voor drie tijdvakken. Het eerste loopt van 1946 t/m 1949, de zogenaamde Indië-periode. Van deze periode zijn de cijfers onbetrouwbaar. Er werd nog geen ziektecodering gevolgd, zodat heel wat opsporingswerk nodig is geweest om gegevens te verzamelen. Onze overtuiging is, dat

ze allerminst volledig zijn, ofschoon het sterftecijfer wonderwel overeenkomt met dat van het volgende tijdvak. Gelukkig waren, toen wij ons onderzoek begonnen, enkele gevallen bekend [1]), waarop wij konden voortbouwen. Ook in zoverre zijn de cijfers onbetrouwbaar, dat niet altijd was aangegeven of men met een primo- dan wel met een revaccinatie te doen had. Deze periode wordt bovendien apart beschouwd, omdat veelal de gewoonte bestond tegelijk met de pokkenvaccinatie de „legercocktail" toe te dienen! Tabel 25 geeft deze periode weer.

TABEL 25.
*Encephalitis postvaccinalis. Letaliteit militairen (Leger en Luchtmacht). Tijdvak 1946 t/m 1949*

TABLE 25.
*Encephalitis postvaccinalis. Mortality in military personnel (Army and Air Force). Period 1946 to 1949 inclusive*

| | Aantal encefalitisgevallen No. of encephalitis cases | Aantal sterfgevallen No. of deaths | Letaliteit % Mortality % |
|---|---|---|---|
| Rubriek I Category I | 12 | 4 | 33,3 |
| Rubriek II Category II | 5 | – | — |
| Rubriek III Category III | 9 | – | — |
| Rubriek IV Category IV | 7 | 1 | 14,3 |
| Rubrieken I t/m IV Categories I through IV | 33 | 5 | 15,1 |

Het tweede tijdvak wordt gevormd door het jaar 1951, toen in enkele weken de gehele Land- en Luchtmacht werden ge(re)vaccineerd, in verband met de Tilburgse epidemie. Deze cijfers zijn van het begin af verzameld en dus veel betrouwbaarder. Onder de militairen bevonden zich ook burgerwerkkrachten, die eveneens door de officieren-arts werden gevaccineerd. Zij zijn als militair gerekend. De cijfers vindt men in tabel 26.

Vergeleken met de getallen welke door NANNING (1955) werden gepubliceerd, verschillen deze met één geval, dat later nog bijgevoegd werd in rubriek IV.

1) Deze waren indertijd verzameld door de toenmalige res.off.arts Dr. A. L. Noordam.

TABEL 26.

*Encephalitis postvaccinalis. Letaliteit militairen en burgerwerkkrachten (Leger en Luchtmacht). Jaar 1951*

TABLE 26.

*Encephalitis postvaccinalis. Mortality in military personnel and civilian employees (Army and Air Force). Year 1951*

| | Aantal encefalitis-gevallen<br>No. of encephalitis cases | Aantal primo-vaccinaties<br>No. of primary vac. | Aantal primo- dan wel revaccinaties<br>No. of primary or revacinations | Aantal sterf-gevallen<br>No. of deaths | Letaliteit %<br>Mortality % |
|---|---|---|---|---|---|
| Rubriek I<br>Category I | 16 | | | 4 | 25,0 |
| Rubriek II<br>Category II | 3 | | | — | — |
| Rubriek III<br>Category III | 5 | | | — | — |
| Rubriek IV<br>Category IV | 2 | | | — | — |
| Rubrieken I t/m IV<br>Categories I through IV | 26 *a*) | 24.940 | 8.996 | 4 *b*) | 15,4 |

*a*) Waaronder 3 burgerwerkkrachten. *a*) Including 3 civilian employees.
*b*) Waaronder geen burgerwerkkrachten. *b*) Includes no civilian employees.

In de periode 1952 t/m 1954 kwamen geen ziektegevallen voor.

Het derde tijdvak loopt van 1955 tot en met 1960. In dit tijdvak werd voor de primovaccinatie een selectie toegepast, terwijl voor de postvaccinale periode, zoals reeds gezegd, bepaalde regels golden, gericht op het voorkomen van lichamelijke en geestelijke (over)inspanning.

De cijfers van Leger- en Luchtmacht enerzijds en die van de Zeemacht anderzijds zijn bij elkaar gevoegd, omdat voor deze drie krijgsmachtonderdelen dezelfde bepalingen golden.

Men vindt ze in tabel 27. Uit deze getallen kan men opmaken, dat de letaliteit wel uitzonderlijk laag is.

*De letaliteit na revaccinatie*

Hierover zijn in de literatuur vrijwel geen cijfers te vinden. HEINERTZ (l.c.) bericht dat in Zweden in het tijdvak 1924–1946, 14 gevallen van encefalitis na revaccinatie voorkwamen met een letaliteit van 14 % (2 sterfgevallen).

TABEL 27.
*Encephalitis postvaccinalis. Letaliteit militairen (Leger, Luchtmacht en Marine). Tijdvak 1955 tot en met 1960*

TABLE 27.
*Encephalitis postvaccinalis. Mortality in military personnel (Army, Air Force and Navy). Period 1955 to 1960 inclusive*

| | Aantal encefalitisgevallen<br>No. of encephalitis cases | Aantal sterfgevallen<br>No. of deaths | Letaliteit %<br>Mortality % |
|---|---|---|---|
| Rubriek I<br>Category I | 16 (1) | 2 (–) | 12,5 (–) |
| Rubriek II<br>Category II | 5 (1) | – | – |
| Rubriek III<br>Category III | nihil<br>nil | | |
| Rubriek IV<br>Category IV | nihil<br>nil | | |
| Rubrieken<br>I t/m IV<br>Categories<br>I through IV | 21 (2) | 2 (–) | 9,5 |

Tussen haakjes zijn de cijfers van de marine vermeld.
The figures of the Vary are mentined in brackets.

Van Bouwdijk Bastiaanse (1955) berekende een letaliteit van 42 % voor die gevallen, waarbij de entelingen nog voldoende immuniteit over hadden.

Wij beschikken over 41 gevallen, waarbij ook die zijn meegerekend, welke bij het C.B.S. waren opgegeven als te zijn overleden aan revaccinatie-encefalitis. Onder deze 41 kwamen dus zowel biologische als administratieve revaccinaties voor. Twaalf succombeerden; letaliteit: 29,3 %.

*De verschillen met de opgaven van het Centraal Bureau voor de Statistiek*

Bij de vergelijking van de aan de K.E.C. bekende sterfgevallen aan encephalitis postvaccinalis met de opgaven van het C.B.S. zijn grote verschillen aan de dag gekomen. Hiervoor zijn de volgende oorzaken aan te wijzen:

1. De aangifte van encephalitis postvaccinalis is niet verplicht. Als doodsoorzaak wordt de ziekte in het algemeen wèl opgegeven.
2. Onbekendheid met het ziektebeeld van de „vaccinatiedood" of de cerebrale complicatie bij de zuigeling doet de aangevende medicus als doodsoorzaak invullen: onbekend (No. 7950 van de internationale lijst van doodsoorzaken) of plotselinge dood (No. 7951), terwijl deze gevallen bij de K.E.C. als encephalitis postvaccinalis te boek staan.

3. Het is voorgekomen, dat de K.E.C. niet bekend was met de dodelijke afloop van een aan haar opgegeven ziektegeval.
4. Sommige gevallen, bij het C.B.S. als encephalitis postvaccinalis aangegeven, werden door de K.E.C. na verificatie uit de statistiek geschrapt. Volledigheidshalve laten wij hier de codenummers volgen van complicaties na pokkeninenting:
   No. 940. Vaccinia generalisata na koepokinenting.
   No. 941. Encephalitis postvaccinalis.
   No. 942. Andere gevolgen van koepokinenting.

Tabel 28 dient ter illustratie van de door ons gesignaleerde verschillen.

TABEL 28.

*Verschillen in het aantal sterfgevallen bekend bij de Kleine Encephalitis Commissie en bij het Centraal Bureau voor de Statistiek*

TABLE 28.

*Differences in the number of deaths known to the Encephalitis Subcommission and the Central Bureau of Statistics*

| Jaar<br>Year | Gezamenlijk bekend<br>Known to both | | Alleen aan K.E.C. bekend<br>Known only to Encph. Subcom. | | Alleen aan C.B.S. bekend<br>Known only to C.B.S. | | Totaal Statistiek K.E.C.<br>Total statistics E.S. | | Eventueel werkelijk totaal No. 941<br>Probable actual total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <2 j.<br><2 y. | >2 j.<br>>2 y. | <2 j.<br><2 y. | >2 j.<br>>2 y. | <2 j.<br><2 y. | >2 j.<br>>2 y. | <2 j.<br><2 y. | >2 j.<br>>2 y. | <2 j.<br><2 y. | >2 j.<br>>2 y. |
| 1941 | 4 | 2 | 3 | — | 4 | 3 [1]) | 7 | 2 | 11 | 5 |
| 1942 | 3 | 2 | 1 | — | 4 | — | 4 | 2 | 8 | 2 |
| 1943 | — | 1 | 1 | — | 4 | — | 1 | 1 | 5 | 1 |
| 1944 | 1 | — | — | — | 3 | — | 1 | — | 4 | — |
| 1945 | 1 | — | — | — | 5 | 1 [2]) | 1 | — | 6 | 1 [2]) |
| 1946 | 3 | — | 2 | — | 6 | 1 | 5 | — | 11 | 1 |
| 1947 | 4 | 8 | 1 | — | 2 | 3 | 5 | 8 | 7 | 11 |
| 1948 | 1 | — | 1 | — | 2 | — | 2 | — | 4 | — |
| 1949 | 1 | 1 | — | — | 1 | 4 [3]) | 1 | 1 | 2 | 5 [3]) |
| 1950 | — | 1 | — | — | 3 (1) [4]) | 1 | — | 1 | 3 (1) [4]) | 2 |
| 1951 | — | 1 | 1 | — | 5 | — | 1 | 1 | 6 | 1 |
| 1952 | 2 | 1 | 1 [5]) | — | 1 | 1 | 3 | 1 | 4 | 2 |
| 1953 | — | — | 1 | — | 1 (2) [6]) | 2 | 1 | — | 2 (2) [6]) | 2 |
| 1954 | — | 1 | 2 | — | 1 (2) [7]) | 1 | 2 | 1 | 3 (2) [7]) | 2 |
| 1955 | 2 | 1 | 3 [8]) | — | 1 | — | 5 | 1 | 6 | 1 |
| 1956 | 1 | — | — | — | 1 | 1 | 1 | — | 2 | 1 |
| 1957 | 1 | — | 3 [9]) | — | — | — | 4 | — | 4 | — |
| 1958 | 4 | — | — | — | — (1) [10]) | — | 4 | — | 4 (1) [10]) | — |
| Totaal<br>Total | 28 | 19 | 20 | — | 44 (6) | 18 | 48 | 19 | 92 (6) | 37 |

[1]) Hierbij één geval, waarvan de dodelijke afloop aan K.E.C. onbekend was.
[2]) Betreft een 59-jarige, hoogstwaarschijnlijk dus een ,,administratieve'' revaccinatie.
[3]) Waaronder een 63-jarige; zelfde opmerking als onder noot 2.

[4]) Mors subita 10 dg. na pokkenvaccinatie, door C.B.S. onder No. 942 gecodeerd, zou door K.E.C. waarschijnlijk onder No. 941 geplaatst zijn.

[5]) Dit geval, langdurige convulsies na pokkenvaccinatie, werd door C.B.S. onder No. 942 gecodeerd. De K.E.C. beschouwde dit geval dus als een cerebrale complicatie. In dit jaar werd een C.B.S.-geval van ,,941" door de K.E.C. uit de statistiek geschrapt.

[6]) Betreft één geval van meningitis na pokkenvaccinatie en één van stuipen. Beide werden onder No. 942 gecodeerd door C.B.S. Het lijkt beter deze bij No. 941 in te delen.

[7]) Eén geval van ,,dood in wieg gevonden" op 8e dag post vaccinationem; één geval van plotselinge dood, $8^1/_2$ dag na vaccinatie.
Beide behoren typisch in rubriek IV thuis. Door C.B.S. gecodeerd respectievelijk onder No. 942 en No. 7951 (plotselinge dood).

[8]) Eén geval hierbij door C.B.S. gecodeerd onder No. 7950 (onbekende doodsoorzaak).

[9]) Een geval door C.B.S. onder stuipen gecodeerd na vaccinatie No. 942. Pathologisch-anatomisch onderzoek: encefalopathie. Indeling: rubriek IV. Van de twee andere gevallen luidde de doodsoorzaak respectievelijk acute bronchitis bij otitis media en plotselinge dood, zonder bekende oorzaak. Sectie kon plaatsvinden.
De cerebra werden enige maanden later naar prof. De Vries gestuurd, die een typische encefalopathie vond. De kinderen bleken gevaccineerd te zijn en respectievelijk na 13 en na 15 dagen te zijn overleden. Deze laatste was dood in bed gevonden. Indeling in rubriek IV.

[10]) Eén geval 14 dagen na vaccinatie overleden, door C.B.S. onder No. 942 gecodeerd.
Eén geval, gecodeerd onder No. 941, niet medegerekend aangezien hier ook kinkhoest in het spel was.

Uit deze tabel blijkt, dat wanneer men de ,,werkelijke" sterftecijfers berekent, deze tweemaal zo hoog zijn als de bij de K.E.C. bekende. Het grootste deel van de ,,alleen bij C.B.S. bekende gevallen" kon door allerlei redenen niet worden geverifieerd. Desalniettemin doet men ons inziens goed, deze mede te rekenen. Tegenover het feit, dat enkele zullen moeten worden geschrapt, staat het feit, dat ook enkele onder andere diagnosen te boek staand, zullen moeten worden bijgeteld.

## *De frequentie van encephalitis postvaccinalis*

### *De frequentie na primovaccinatie*

Met de frequentie wordt bedoeld de morbiditeit, over een aantal jaren berekend over het gehele land. De eerste statistieken, die men in de literatuur kan vinden, geven eigenlijk de frequentie aan van bepaalde leeftijdsklassen, samenhangend met de gewoonte om op een bepaalde ouderdom de primovaccinatie te verrichten. Wij vermelden dit speciaal omdat, zoals later zal blijken, de leeftijd op deze frequentie invloed heeft.

De Nederlandse statistieken zijn de meest uitgebreide, die gepubliceerd zijn.

De oudste is van Terburgh (1927 a), die over 1924–1926 opgeeft 1 geval

van encephalitis postvaccinalis op 4000 primovaccinaties. Zijn materiaal bestond hoofdzakelijk uit kleuters.

Op bladzijde 160 van het Algemeen Samenvattend Rapport van de Encephalitiscommissie komt het volgende staatje voor:

| Jaar<br>Year | Aantal vaccinaties<br>No. of vaccinations | Aantal gevallen<br>No. of cases | Frequentie<br>Frequency |
|---|---|---|---|
| 1924 | 164.215 | 17 | 1 : 9660 |
| 1925 | 168.410 | 42 | 1 : 4010 |
| 1926 | 173.883 | 47 | 1 : 3700 |
| 1927 | 150.653 | 62 | 1 : 2430 |
| 1928 | 52.757 | 12 | 1 : 4396 |
| 1929 | 135.261 | 56 | 1 : 2415 |

Het totale aantal vaccinaties bedroeg 845.179, het aantal ziektegevallen (*rubriek I tot en met IV*) 236. Frequentie: 1 op 3580 (materiaal: een enkele zuigeling, hoofdzakelijk kleuters, een enkel schoolkind).

Over het tijdvak 1927 tot en met 1935, waarin ook hoofdzakelijk kleuters werden ingeënt, werden 125 gevallen gemeld op 480.551 vaccinaties (hieronder ook *re*vaccinaties), dat is 1 op 3840 (Van Bouwdijk Bastiaanse 1937).

Het getal 125 klopt niet met de cijfers van Terburgh, die over de jaren 1927 tot en met 1929 alleen al 130 ziektegevallen opgeeft. Het verschil wordt veroorzaakt, doordat Van Bouwdijk Bastiaanse slechts de rubrieken I en II in zijn berekeningen betrekt en III en IV buiten beschouwing laat. Ook in alle latere Nederlandse statistieken werd deze methode gevolgd.

Naar onze mening wordt hierdoor een te gunstig beeld verkregen. Wanneer men een onderscheid wenst te maken tussen de zekere en minder zekere, casu quo twijfelachtige gevallen, had men deze laatste ten minste apart moeten vermelden.

Uit onze verbeterde statistiek, die wij in tabel 18 gaven, blijkt een frequentie van 1 op 4700 (84 op 396.644). Met de rubrieken III en IV medegerekend verandert zij in 1 op 3480 (114 op 396.644). Wij komen later hierop terug.

Recentere cijfers werden door Van den Berg (1946, 1947/48) gegeven. Zij betreffen de tijdvakken 1924 tot en met 1943 en 1930 tot en met 1943. In het laatste tijdvak kwamen op 602.069 inentingen — in hoofdzaak primovaccinaties — 78 ziektegevallen voor; dat is een frequentie van 1 op 7715 (zie tabel 19). Het getal 78 betreft ook hier alleen de rubrieken I en II. Wanneer de andere twee worden medegerekend, krijgt men 124 gevallen, waardoor de frequentie hoger wordt: 1 op 4856.

Enkele bijzonderheden over postvaccinale encefalitis — met name frequentiecijfers van 0–1-jarigen — werden door de voorzitter van de Gezondheidsraad gepubliceerd (Verslagen en mededelingen betreffende de Volksgezondheid 1959, bladzijde 1430).

Hieraan zullen wij geen aparte beschouwing wijden, daar wij deze statistiek gedeeltelijk hebben verwerkt in de onze, welke over het tijdvak 1924 tot en met 1958 loopt. Wij putten verder onze gegevens uit de literatuur en ambtelijke bronnen, terwijl een gedeelte zelf werd verzameld.

Tabel 29 (uitslaande tabel achter in het boek) geeft onze statistiek weer.

Alleen de door de Kleine Encephalitis Commissie geverifieerde gevallen worden vermeld; de niet geverifieerde *sterf*gevallen van het Centraal Bureau voor de Statistiek zijn niet opgenomen. Eveneens zijn buiten beschouwing gelaten de ziektegevallen opgetreden na *re*vaccinatie, en die *bij militairen.*

Het gedeelte van de statistiek lopend over de jaren 1924 tot en met 1943, uitgezonderd de kolom van rubriek III en IV is ontleend aan Van den Berg (1946). Onze cijfers tonen echter kleine verschillen met de zijne, daar door ons kleine correcties werden aangebracht na bestudering van de oorspronkelijke gegevens. Om enkele voorbeelden te noemen:

Jaar 1937: Van kolom rubriek I en II onder Totalen werd één sterfgeval naar kolom rubriek III en IV overgebracht, terwijl een nieuw ziektegeval werd bijgevoegd. De oorspronkelijke cijfers 6 (2) werden dus veranderd in 6 (1).

Jaar 1941: Aangezien een letale afloop bij een 8-jarig patiëntje aan de K.E.C. toentertijd niet bekend was, werden de cijfers 14 (5) in kolom rubriek I en II onder Totalen veranderd in 14 (6). Eén sterfgeval in de groep 6–11-jarigen werd naar die van de 5-jarigen overgebracht.

In het jaar 1941 werden door de K.E.C. in totaal 9 gevallen in de rubrieken III en IV ondergebracht. Ons totaal van kolom rubriek III en IV over dit jaar toont echter het cijfer 7. Twee ziektegevallen werden, in verband met de door ons aangenomen normen, geschrapt. Het betrof twee patiëntjes, die beiden meer dan een maand na de voorafgaande vaccinatie ziek werden. Wij nemen immers slechts verband met de enting aan, wanneer de ziekte niet later dan 3 weken erna optreedt.

Uit onze statistiek blijkt duidelijk, hoe het „vaccinatiepatroon" in de loop der jaren is veranderd. Tot ongeveer 1930 treft men de patiënten hoofdzakelijk onder de kleuters aan, in verband met de gewoonte op deze leeftijd in te enten, ter verkrijging van het benodigde vaccinatiebewijs vereist voor de toelating op school. In 1929 werd de wet die de vaccinatie regelde, opgeschort. Het aantal kleuters, dat de kunstbewerking ondergaat, neemt af. In april 1930 richtte de toenmalige Geneeskundige Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid een circulaire tot de Nederlandse artsen om de inenting in het eerste levensjaar te propageren. De vaccinatie was echter gevreesd en zij werd weinig meer toegepast.

Dan treedt op 1 januari 1940 de huidige wet in werking; er komen meer ziektegevallen onder de zuigelingen.

Na het einde van de 2e wereldoorlog ondergaan hoe langer hoe meer volwassenen de primovaccinatie in verband met emigratie en buitenlandse reizen; de eerste gevallen onder hen worden gemeld.

De jaren 1929 en 1947 vallen op door het grote aantal ziektegevallen onder de schoolkinderen. In 1929 vonden massa-inentingen plaats in verband met de pokkenepidemie te Rotterdam; in 1947 werden in de provincie Noord-Brabant juist voornamelijk schoolkinderen voor de eerste maal gevaccineerd naar aanleiding van variolagevallen in de aangrenzende Belgische provincies.

Ook in 1951, het jaar, waarin veel geënt werd in verband met de pokkenepidemie te Tilburg, vindt men een groot aantal ziektegevallen in de oudere leeftijdsgroepen, hier voornamelijk onder de adolescenten en volwassenen, die in hun jeugd in de dertiger jaren niet waren gevaccineerd uit vrees voor. . . postvaccinale encefalitis.

Van het aantal vaccinaties kan het volgende worden gezegd: De totalen van de 0-jarigen en de kleuters vóór 1930 kunnen betrouwbaar worden geacht in verband met het voor het naar school gaan benodigde vaccinatiebewijs.

De inentingswet 1939 regelt voor de zuigeling de vaccinatie, die geregistreerd wordt. Daarom kunnen de voor de 0- en 1-jarigen en waarschijnlijk ook de voor de 2-jarigen opgegeven aantallen na de oorlog, dus na 1946, eveneens als betrouwbaar worden beschouwd. Registratie van de inenting van oudere personen, vooral die van de volwassene, vindt in het algemeen niet plaats. Voor zover dit wel gebeurt wordt dikwijls geen onderscheid gemaakt tussen een primo- en een revaccinatie. Aan deze aantallen behoort men dan ook weinig waarde te hechten.

Opvallend is na 1940 — het begin van een nieuwe era in de vaccinatiepolitiek — de toenemende betekenis van de cijfers in de kolom rubrieken III en IV van de 0- en 1-jarigen! Anders gezegd: na 1940 worden de ziektegevallen, welke door de nu gevolgde vaccinatiepolitiek hoofdzakelijk bij zuigelingen voorkomen, ingedeeld in de rubrieken III en IV, die tot nu toe niet in de statistieken waren opgenomen.

Wij hebben reeds opgemerkt, dat dit ons niet juist voorkomt. Wanneer men de resultaten wil beoordelen van een nu reeds 20 jaar bestaande vaccinatiepolitiek, *moet* men ook de rubrieken III en IV in zijn beschouwing betrekken. Dit klemt des te meer, omdat men meer dan 90 % van de sterfgevallen onder de 0- en 1-jarigen in deze rubrieken ingedeeld vindt.

De cijfers van onze statistiek over de periode 1940–1957 verschillen, zij het in geringe mate, van die welke door de voorzitter van de Gezondheidsraad in 1959 werden gepubliceerd. Dit komt doordat nog enkele oude ge-

vallen ter kennis kwamen. Onze getallen, voor wat betreft het aantal voorgekomen ziekte- en sterfgevallen, vormen dus een minimum.

De frequentie na revaccinatie zal worden behandeld, wanneer de invloed van een tegen vaccinia bestaande immuniteit op het ontstaan van een postvaccinale encefalitis zal worden besproken (blz. 131).

*Factoren die het ontstaan van encephalitis postvaccinalis kunnen beïnvloeden*

Het doel van het epidemiologische onderzoek is geweest zoveel mogelijk factoren te leren kennen, die een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van de ziekte. Het behoeft geen betoog, dat deze factoren deels gelegen zijn in het betrokken individu zelf, en deels in de buitenwereld, waarmede hij in voortdurende wisselwerking staat. Bij bepaalde endo-exogene constellaties, waarbij eenzelfde factor sterk in betekenis kan wisselen, afhankelijk bijvoorbeeld van aard en sterkte (grootte) van de andere samenstellende factoren, treedt de ziekte op.

Een factor zal van betekenis zijn voor het ontstaan van de postvaccinale encefalitis, wanneer zij de frequentie in gunstige, dan wel in ongunstige zin beïnvloedt. In verband met de betrekkelijke zeldzaamheid van de ziekte moet men, wil men deze betekenis leren kennen, over zeer uitgebreide statistieken beschikken.

Achtereenvolgens zullen worden behandeld:

A. de betekenis van factoren gelegen in het individu zelf;
B. de betekenis van uitwendige factoren;
C. de betekenis van het gebruikte vaccin.

Het vaccin zou eigenlijk onder punt B moeten worden behandeld. Wij vinden deze factor echter dermate belangrijk, dat een aparte bespreking gewettigd lijkt omdat:
1e. het vaccin een factor is, die zeker *altijd* voorkomt,
2e. het vaccin een factor is, waarmede men kan manipuleren om zodoende te trachten de constellatie te beïnvloeden,
3e. men met het vaccin in het laboratorium uitgebreide experimenten kan verrichten.

## A. De betekenis van factoren gelegen in het individu zelf

### *a. De leeftijd: de zogenaamde leeftijdsdispositie*

Vele landen hebben hun vaccinatievoorschriften op het bestaan van een leeftijdsdispositie gebaseerd. Daarom zullen wij deze dispositie uitvoerig bespreken.

„Wat de leeftijd betreft is reeds gebleken, dat het gevaar bij de vacci-

natie toeneemt met den leeftijd" schreef BIJL op bladzijde 179 van het Nederlandse rapport.

Door deze uitspraak kon de nu nog in ons land heersende mening postvatten, dat *dus* de volwassene extra gevaar liep. BIJL laat echter op deze zin nog andere volgen:

„Dit geldt echter, voor zover bekend, slechts tot en met het achtste levensjaar. Boven dien leeftijd werd geen geval meer waargenomen, omdat nagenoeg alle kinderen vóór die leeftijdsgrens zijn ingeënt. De mogelijkheid, dat op latere leeftijd het gevaar ook na eerste inenting zou verminderen is derhalve niet uit te sluiten." Deze aanhalingen mogen het uitgangspunt worden van onze bespreking.

Gegevens betreffende de leeftijd, waarop de encephalitis postvaccinalis het minst voorkomt, zijn alléén bruikbaar, indien naast het aantal gevallen op verschillende leeftijden waargenomen, ook het aantal verrichte vaccinaties wordt vermeld. De Nederlandse statistieken voldeden het eerst aan deze eis, en het is met name TERBURGH geweest, die de inenting in het eerste levensjaar aanbevolen heeft (zie de Circulaire aan de Nederlandse geneeskundigen van april 1930 en de brief van de voorzitter van de Gezondheidsraad gericht aan de desbetreffende minister, opgenomen in Verslagen en Mededelingen betreffende de Volksgezondheid 1930, No. 1).

Anderen wezen er echter op, dat ook in landen zoals Duitsland, waar de kinderen op de zuigelingenleeftijd werden ingeënt, de ziekte allerminst zeldzaam was. ECKSTEIN (1929) was van mening, dat de meeste gevallen optraden op de leeftijd, waarop de meeste inentingen werden verricht. Hij beschikte echter niet over frequentiecijfers van de ziekte in verband met de leeftijden. Ook SCHUURMANS STEKHOVEN verdedigde in 1937 nog de mening, dat uit de gegevens van Duitsland en van de Engelse Commissie weinig van deze dispositie blijkt. PEETERS (1937) weerlegde echter deze mening op statistische gronden.

De ervaringen, in ons land toentertijd met de inenting van zuigelingen verkregen, waren niet groot. Bij een zo grillig verlopende ziekte als de postvaccinale encefalitis is, waarbij de frequentie van jaar tot jaar verschillend kan zijn, zou deze frequentie zich later misschien in ongunstige zin kunnen wijzigen; men zie bijvoorbeeld tabel 30. Aan de andere kant bestond ook het gevaar dat, wanneer men de inenting van de zuigeling als routine-maatregel ging propageren, na jarenlang vaccinatie ontraden te hebben, het risico door velen zou worden onderschat.

Toen wij het ziektebeeld bij de zuigeling bespraken, en zijn reactie op de primovaccinatie, wezen wij hier reeds op. De opvattingen over deze leeftijdsdispositie zijn aan veranderingen onderhevig (geweest), zoals blijken zal.

De eerste Nederlandse statistiek, waaruit een eventuele leeftijdsdispositie zou kunnen blijken, treffen wij aan op blz. 32 van het Nederlandse rapport. Zie tabel 30.

TABEL 30.

*Encephalitis postvaccinalis (rubrieken I tot en met IV), 1924 t/m 1928 en 1929*

TABLE 30.

*Encephalitis postvaccinalis in relation to age (categories I through IV), 1924 to 1928 inclusive and 1929 (after the „Report of the Dutch Encephalitis Committee 1932")*

| 1924 t/m 1928<br>1924 to 1928 inclusive | | | | 1929 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Leeftijd<br>Age | Gevallen<br>Cases | Vaccinaties<br>Vaccinations | 1 geval op ...vaccinaties<br>1 case in... vaccinations | Gevallen<br>Cases | Vaccinaties<br>Vaccinations | 1 geval op ...vaccinaties<br>1 case in.... vaccinations |
| 0– 1 j.<br>0– 1 y. | 3 | 42.115 | 14.038 | — | 10.786 | >10.786 |
| 1– 2 j.<br>1– 2 y. | 3 | 98.596 | 32.865 | 4 | 21.561 | 5.390 |
| 2– 3 j.<br>2– 3 y. | 9 | 125.237 | 13.915 | 7 | 21.827 | 3.118 |
| 3– 4 j.<br>3– 4 y. | 43 | 135.426 | 3.194 [1]) | 10 | 19.971 | 1.997 |
| 4– 5 j.<br>4– 5 y. | 43 | 108.033 | 2.512 | 8 | 16.913 | 2.114 |
| 5– 6 j.<br>5– 6 y. | 44 | 101.044 | 2.296 | 8 | 13.082 | 1.635 |
| 6–11 j.<br>6–11 y. | 22 | 41.354 | 1.879 | 19 | 31.121 | 1.638 |

Wij zien onder de kleuters de frequentie vrij regelmatig toenemen van het 3e levensjaar af. Dit vinden wij ook terug in de statistieken weergegeven op bladzijden 102 en 103 (tabellen 19 en 20). Wij geven de berekende frequentiecijfers van deze statistieken in tabel 31.

[1]) Waarschijnlijk een drukfout, moet zijn 3149.
Probably a misprint; correct is 3149.

TABEL 31.

*Frequentie van encephalitis postvaccinalis met betrekking tot de leeftijd. 1930–1943*

TABLE 31.

*Frequency of encephalitis postvaccinalis in relation to age. 1930–1943*

| Leeftijd<br>Age | Aantal vaccinaties<br>No. of vaccinations | Rubrieken I + II<br>Categories I + II | | Rubrieken I t/m IV<br>Categories I through IV | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ziekte-gevallen<br>cases | 1 geval op .. vaccinaties<br>1 case in .. vaccinations | ziekte-gevallen<br>cases | 1 geval op .. vaccinaties<br>1 case in .. vaccinations |
| 0 j.<br>0 y. | 298.557 | 9 | 33.173 | 27 | 11.058 |
| 1 j.<br>1 y. | 142.737 | 13 | 10.979 | 19 | 7.512 |
| 2 j.<br>2 y. | 46.972 | 6 | 7.828 | 8 | 5.871 |
| 3 j.<br>3 y. | 31.445 | 5 | 6.289 | 8 | 3.930 |
| 4 j.<br>4 y. | 23.823 | 8 | 2.978 | 11 | 2.166 |
| 5 j.<br>5 y. | 19.830 | 4 | 4.957 | 9 | 2.203 |
| 6–11 j.<br>6–11 y. | 29.382 | 31 | 948 | 37 | 794 |
| >12 j.<br>>12 y. | 9.323 | 2 | 4.661 | 5 | 1.865 |
| | 602.069 | 78 | 7.718 | 124 | 4.856 |

Maken wij weer de splitsing van personen onder en boven de 2 jaar, dan is de frequentie van de eerste groep 46 op 441.294 vaccinaties, dit is 1 op 9593; die van de tweede 78 op 160.775, dit is 1 op 2061.

TABEL 32.

*Aantal gevallen van encephalitis postvaccinalis te Tilburg 1947*

TABLE 32.

*Number of cases of encephalitis postvaccinalis in Tilburg in 1947*

| Leeftijdsgroep<br>Age group | Aantal vaccinaties<br>No. of vaccinations | Aantal ziektegevallen<br>No. of cases | Frequentie<br>Frequency |
|---|---|---|---|
| 0– 1 j.<br>0– 1 y. | 300 | — | — |
| 2– 7 j.<br>2– 7 y. | 1.988 | — | — |
| 8–16 j.<br>8–16 y. | 13.325 | 23 | 1 : 580 |
| 17–25 j.<br>17–25 y. | 890 | — | — |
| >26 j.<br>>26 y. | 247 | — | — |

VAN DEN BERG (1947/1948) geeft een nog meer recente statistiek, waaruit het grote risico blijkt, dat de oudere kinderen lopen.

In verband met de massavaccinaties in 1947 in Noord-Brabant werden in de stad Tilburg niet minder dan 23 gevallen van postvaccinale encefalitis geconstateerd (alle ingedeeld in rubriek I). Zie tabel 32.

De leeftijdsklasse 8–16 jaar was geboren in de periode 1930–1939, toen er vrijwel niet werd gevaccineerd. Deze kinderen werden nu voor de eerste maal ingeënt op een blijkbaar ongunstige leeftijd.

HEMMES (1950) ging voor de provincie Utrecht nog eens de frequentie na van 0- tot 1-jarigen. Hij vond op 122.341 primovaccinaties 9 gevallen, dit is 1 op 13.600.

De Nederlandse waarnemingen over het bestaan van een leeftijdsdispositie zijn in het buitenland sindsdien herhaaldelijk bevestigd; er heerst echter verschil van mening over de meest gunstige leeftijd, waarop behoort te worden gevaccineerd.

In Duitsland zijn de statistieken van HERRLICH (1954 a) het uitgebreidst. Hij publiceert de in tabel 33 weergegeven statistiek (één van de vele door hem samengesteld).

TABEL 33.

*Encephalitis postvaccinalis in Beieren 1945–1953 met betrekking tot het aantal vaccinaties en de leeftijd (naar Herrlich)*

TABLE 33.

*Encephalitis postvaccinalis in Bavaria 1945–1953 in relation to the number of vaccinations and age (after Herrlich)*

| Leeftijd<br>Age | Aantal primovaccinaties<br>Number of primary vaccinations | Aantal ziektegevallen<br>No. of cases | 1 geval op .. vaccinaties<br>1 case in .. vaccinations |
|---|---|---|---|
| 0– 1 j.<br>0– 1 y. | 522.000 | 30 | 17.400 |
| 1– 2 j.<br>1– 2 y. | 486.000 | 26 | 18.700 |
| 2– 4 j.<br>2– 4 y. | 117.000 | 11 | 10.600 |
| 4– 6 j.<br>4– 6 y. | 14.000 | 3 | 4.700 |
| 6–12 j.<br>6–12 y. | 9.800 | 3 | 3.300 |
| >12 j.<br>>12 y. | 1.200 | 2 | 600 |

In 1955 zegt HERRLICH, dat ofschoon de frequentie na de 2e wereldoorlog duidelijk was toegenomen en de verschillen kleiner werden, er toch niet aan een leeftijdsdispositie kon worden getwijfeld. In 1956 publiceerden hij en

zijn medewerkers nieuwe frequentiecijfers, over de jaren 1952–1954 berekend, waaruit deze toeneming bleek:

0–1 j. 1 op 10.737, 1–2 j. 1 op 8370, 2–4 j. 1 op 8521, 4–6 j. 1 op 4047 en 6–12 j. 1 op 336.

Wij veronderstellen, dat misschien een veranderde opvatting over het begrip encephalitis postvaccinalis van de zuigeling, een rol speelt bij deze toeneming, waardoor de diagnose vaker wordt gesteld.

HERRLICH berekent uit zijn cijfers, dat eerst na de 4-jarige leeftijd het risico statistisch significant groter wordt.

Ook SEELEMANN (1958 en 1960) legt de grens bij 4 jaar: frequentie van de 0- tot 4-jarigen 1 op 14.000, die van de 5- tot 11-jarigen 1 op 875. De kans neemt toe met de leeftijd.

BERGER (1955, 1958) en BERGER en PUNTIGAM (1954, 1958 trekken eveneens deze conclusie. De volgende Weense statistiek (tabel 34) is van hen afkomstig.

TABEL 34.

*Postvaccinale encefalitis, Weense statistiek (1946–1953) (naar Berger en Puntigam)*

TABLE 34.

*Postvaccinal encephalitis, Viennese statistics (1946–1953) (after Berger and Puntigam)*

| Levensjaar<br>Age | Aantal primo-vaccinaties<br>No. of primary vaccinations | Aantal ziekte-gevallen<br>No. of cases | 1 geval op ... vaccinaties<br>1 case in ... vaccinations | Per 100.000 inentingen<br>Per 100.000 vaccinations |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 17.354 | 2 | 8.677 | 11,5 |
| 2 | 41.084 | 4 | 10.271 | 9,7 |
| 3 | 11.268 | 1 | 11.268 | 8,8 |
| 4 | 3.592 | 2 | 1.796 | 55,6 |
| 5 | 2.920 | 2 | 1.460 | 68,5 |
| 6 | 1.218 | 4 | 304 | 328,4 |
| 7 | 436 | 1 | 436 | 229,4 |
| 8–18 | 1.889 | 16 | 118 | 846,4 |

Aan deze statistiek werd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde van 21 augustus 1954 op bladzijde 2387 een bespreking gewijd.
Statistisch blijkt, dat:

1. het verschil tussen het 1e en 2e levensjaar verwaarloosd kan worden;
2. het verschil tussen het 1e en 4e levensjaar niet significant is;
3. het verschil tussen het 1e en 6e levensjaar significant is.

De beste vaccinatiepolitiek is de eerste levensjaren voor de primovaccinatie te bestemmen en het 3e levensjaar nog te reserveren voor diegenen, bij wie de inenting om de een of andere reden was uitgesteld (BERGER en PUNTIGAM).

PUNTIGAM (1957) bracht de Oostenrijkse ervaringen over de frequentie van de encephalitis postvaccinalis met betrekking tot de leeftijd in curve, welke in figuur 20 is weergegeven.

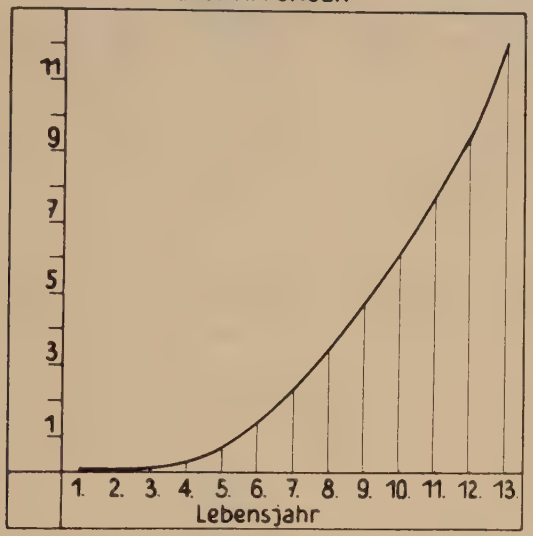



Fig. 20. Naar Puntigam. (After Puntigam.)

Bij deze figuur wordt de volgende verklaring gegeven: Tot het 3e levensjaar bedraagt de frequentie 1 op 10.000. Zij neemt hierna snel toe, bedraagt omstreeks het 7e jaar 1 op 300 en bij 12-jarigen 1 op 100.

Nog op een andere wijze kon PUNTIGAM de leeftijdsdispositie demonstreren, namelijk door na te gaan welke de gevolgen waren van de veranderingen in de Oostenrijkse vaccinatiebepalingen in het tijdvak 1925–1955 op het vóórkomen van de postvaccinale encefalitis.

Tot 1939 geschiedden de primovaccinaties op de leeftijd van 7–8 jaar. In 1939 werden Duitse bepalingen van kracht: primovaccinatie vóór het bereiken van het 2e jaar en vrijstelling van oudere kinderen. In 1948 werd deze beperkende bepaling opgeheven en werden de kinderen tot hun 12e jaar voor de eerste maal gevaccineerd.

In 1951 werd bepaald, dat de inenting in de eerste drie levensjaren behoorde te geschieden.

Aan de curve, die in figuur 21 wordt weergegeven, ziet men duidelijk de invloed, welke deze veranderingen van de „vaccinatieleeftijd" op het voorkomen van de encefalitis heeft gehad. De figuur is zeer suggestief. Wij hebben echter één bezwaar: De curve geeft het jaarlijks aantal voorgekomen ziektegevallen, doch niet het aantal vaccinaties, waaruit men de frequentie zou kunnen berekenen.

BERGER en PUNTIGAM concluderen, dat de frequentie regelmatig toeneemt met de leeftijd. De beide Oostenrijkse auteurs baseerden hun conclusie

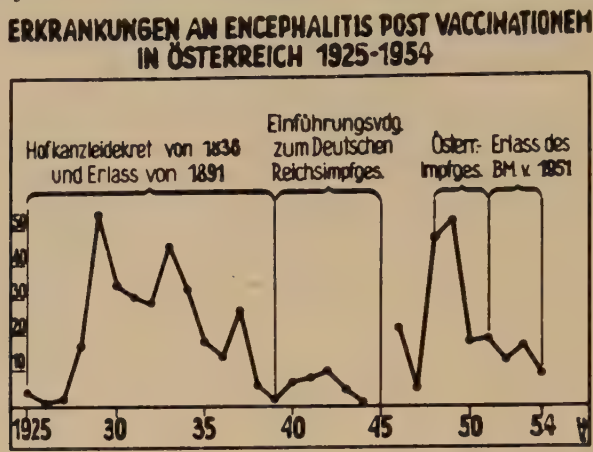



Fig. 21. Naar Puntigam. (After Puntigam)

TABEL 35. *Encephalitis postvaccinalis met betrekking tot de leeftijd (naar Th. Müller)*
TABLE 35. *Encephalitis postvaccinalis in relation to age (after Th. Müller)*

| Leeftijd<br>Age | Aantal primovaccinaties<br>No. of primary vaccinations | Aantal gevallen van encephalitis postvaccinalis<br>No. of cases of encephalitis postvaccinalis | 1 geval op . . vaccinaties<br>1 case in . . vaccinations |
|---|---|---|---|
| 0 jaar<br>0 year | 264 | – | — |
| 1 jaar<br>1 year | 562 | – | — |
| 2 jaar<br>2 years | 600 | – | — |
| 3 jaar<br>3 years | 669 | – | — |
| 4 jaar<br>4 years | 575 | 2 | 287 |
| 5 jaar<br>5 years | 564 | 1 | 564 |
| 6 jaar<br>6 years | 716 | 2 | 358 |
| 7 jaar<br>7 years | 227 | – | — |
| 8 jaar<br>8 years | 216 | – | — |
| 9 jaar<br>9 years | 225 | – | — |
| 10 jaar<br>10 years | 195 | 1 | 195 |

op gegevens, verkregen in een grote stad. Later vroegen zij zich af of dezelfde conclusie kon worden getrokken uit cijfers, betrekking hebbend op het platteland. Dit bleek inderdaad het geval te zijn (BERGER en PUNTIGAM 1960).

Een statistiek, die met betrekking tot de leeftijdsdispositie veel aangehaald wordt is die van TH. MÜLLER (1946). Zij is weliswaar klein, doch betreft een nauwkeurig geobserveerde groep. Men vindt haar in tabel 35.

H. MÜLLER (1958) komt tot de ontdekking, dat vele gegevens, waarop men het bestaan van een leeftijdsdispositie meent te moeten aannemen, onbetrouwbaar zijn. Hij noemt verschillende foutenbronnen op, naar aanleiding waarvan hij enkele statistieken scherp bekritiseert:

a. Het aantal opgegeven ziektegevallen is veelal onbetrouwbaar. Dikwijls is de diagnose niet eens geverifieerd. Vaak wordt een ziekte- of zelfs een sterfgeval niet aangegeven. Daar encephalitis postvaccinalis betrekkelijk weinig voorkomt, zullen, wanneer slechts kleine vaccinatietotalen worden bereikt, enkele gevallen meer of minder grote invloed op de berekende frequentie hebben.

b. In Duitsland bestaat de gewoonte de kinderen op 12-jarige leeftijd als routine-maatregel te revaccineren. „Automatisch" wordt, tijdens de entcampagnes, verondersteld dat het inderdaad bij allen om revaccinaties gaat. Bij nauwkeurige navraag of bij letten op het al of niet aanwezig zijn van littekens — wat veelal nagelaten wordt — blijkt, dat een niet onaanzienlijk deel van deze „revaccinaties" (HERRLICH berekent later 5 %) in werkelijkheid eerste entingen zijn. Het totaal opgegeven aantal revaccinaties op deze leeftijd is zeker te groot, dat van de primovaccinaties zeker te klein. En hoeveel gevallen van zogenaamde revaccinatie-encefalitiden deden zich in werkelijkheid voor?

Zonder meer worden de uitgebreide statistieken van HERRLICH door H. MÜLLER terzijde geschoven als onbruikbaar, aangezien alle fouten onder a en b genoemd eraan kleven.

De statistieken van TH. MÜLLER (blz. 124), van BERGER en PUNTIGAM (blz. 122) en die van VAN DEN BERG over 1930–1943 (blz. 102) zijn bruikbaar, evenals die van TERBURGH (blz. 119), hoewel er een paar rekenfoutjes in zitten. Een betere indruk over deze leeftijdsdispositie krijgt men, wanneer men deze statistieken met elkaar combineert. Wij zullen deze „gecombineerde statistiek" van H. MÜLLER hier niet weergeven in verband met de hieronder nog te behandelen gegevens van het Westduitse Bundesgesundheitsamt, en alleen zijn conclusie vermelden: „Er is een leeftijdsdispositie, die vooral op de schoolleeftijd tot uiting komt. Een kind van 7–12 jaar heeft 40 maal meer kans na vaccinatie een encefalitis te krijgen dan een 0- en 1-jarige. Tussen het eerste en het tweede levensjaar bestaan geen verschillen."

Herrlich (1958 a) erkent de gemaakte fouten en publiceert vervolgens een nieuwe statistiek, waarin deze zoveel mogelijk vermeden zijn. De diagnose bij kinderen onder de 2 jaar wordt, vooral op het platteland, dikwijls „gemist" en op „Fieberkrämpfe" gesteld. Het aantal aangegeven gevallen is dus een minimum. Sinds 1952 reeds werd elk aangegeven ziektegeval stelselmatig geverifieerd; fouten in de leeftijdsopgaven werden gecorrigeerd. Zijn statistiek over 1952–1957 vindt men in tabel 36.

TABEL 36.
*Encephalitis postvaccinalis in Beieren 1952–1957 (naar Herrlich)*

TABLE 36.
*Cases of encephalitis postvaccinalis in Bavaria 1952–1957 (after Herrlich)*

| Leeftijd<br>Age | Aantal primo-vaccinaties<br>No. of primary vaccinations | Aantal ziekte-gevallen<br>No. of cases | 1 geval op . . vaccinaties<br>1 case in . . vaccinations | Morbiditeit ‰<br>Morbidity ‰ | Gemiddelde fout<br>Average error |
|---|---|---|---|---|---|
| 0–1 jaar<br>0–1 year | 360.216 | 29 | 12.421 | 0,81 | 0,15 |
| 1–2 jaar<br>1–2 years | 306.057 | 32 | 9.564 | 1,05 | 0,19 |
| 2–4 jaar<br>2–4 years | 74.747 | 7 | 10.678 | 0,94 | 0,35 |
| 4–6 jaar<br>4–6 years | 8.588 | 1 | 8.588 | 1,16 | 1,16 |
| 0–6 jaar<br>0–6 years | 749.608 | 69 | 10.863 | 0,92 | 0,11 |
| >6 jaar<br>>6 years | 3.232 | 9 | 359 | 27,85 | 9,27 |

Er bestaat een significant verschil tussen de frequenties van de leeftijdsgroepen onder en boven de 6 jaar.

Onder de goed gecontroleerde revaccinaties nu, blijkt gemiddeld 5 % eerste entingen schuil te gaan. In het genoemde tijdvak werden 831.464 routine-revaccinaties verricht bij de kinderen ouder dan 6 jaar. Vijf procent hiervan zou dus eerste entingen geweest zijn: 41.500, en behoren te worden opgeteld bij het totaal van 3232, vermeld achter de 6-jarigen. Deze laatste primovaccinaties werden echter vrijwel uitsluitend bij 6- en 7-jarigen verricht. Onder hen kwam maar 1 encefalitisgeval voor, zodat de frequentie onder deze leeftijdsgroep 1 op 3232 is. De overige 8 gevallen, alle na primovaccinatie, deden zich voor bij de 11- tot 14-jarigen, op het boven geschatte aantal van 41.500 primovaccinaties: 1 op 5200.

Door deze correcties komen de verschillen tussen de leeftijdsgroepen jonger dan 6 jaar en ouder dan 6 jaar in het gebied van het toeval te liggen!

TABEL 37. *Verzamelstatistiek van het Westduitse Gesundheitsamt* TABLE 37. *Collected statistic of the West-German Gesundheitsamt*

| Leeftijd<br>Age | Terburgh<br>1924–1935 | Nederlandse statistiek<br>1930–1943<br>Bull. W.H.O.<br>Dutch statistics | Müller<br>Basel<br>1944 | Temmer<br>Düsseldorf<br>1948 | Herrlich<br>Beieren<br>Bavaria<br>1945–1953 | Berger<br>Puntigam<br>1946–1953 | Totaal<br>Total | Totaal minus Terburgh<br>Total minus Terburgh |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0– 1 jaar<br>0– 1 year | 10/251.915<br>0,397 ‰ | 9/298.557<br>0,301 ‰ | –/264 | –/12.339 | 30/522.000<br>0,575 ‰ | 2/17.354<br>1,152 ‰ | 51/1.102.419<br>0,463 ‰ | 41/850.514<br>0,482 ‰ |
| 1– 2 jaar<br>1– 2 years | 9/122.341<br>0,736 ‰ | 13/142.737<br>0,911 ‰ | –/562 | –/16.429 | 26/486.000<br>0,535 ‰ | 4/41.084<br>0,974 ‰ | 52/809.153<br>0,643 ‰ | 43/686.812<br>0,626 ‰ |
| 2– 3 jaar<br>2– 3 years | | 6/46.972<br>1,277 ‰ | –/600 | 1/15.058<br>0,664 ‰ | | 1/11.268<br>0,887 ‰ | | |
| | | | | | 11/117.000<br>0,940 ‰ | | | |
| 3– 4 jaar<br>3– 4 years | | 5/31.445<br>1,590 ‰ | –/669 | 1/14.312<br>0,699 ‰ | | 2/3592<br>5,568 ‰ | 27/240.916<br>1,121 ‰ | 27/240.916<br>1,121 ‰ |
| 4– 5 jaar<br>4– 5 years | | | 8/23.823<br>3,358 ‰ | 1/575<br>17,391 ‰ | 2/15.850<br>1,262 ‰ | 2/2920<br>6,849 ‰ | | |
| | | | | | 3/14.000<br>2,143 ‰ | | | |
| 5– 6 jaar<br>5– 6 years | | 4/19.830<br>2,017 ‰ | 1/564<br>17,73 ‰ | 3/16.517<br>1,816 ‰ | | 4/1218<br>32,841 ‰ | 28/95.297<br>2,938 ‰ | 28/95.297<br>2,938 ‰ |
| 6–12 jaar<br>6–12 years | | 31/29.382<br>10,551 ‰ | 3/1579<br>18,999 ‰ | 7/5331<br>13,131 ‰ | 3/9800<br>3,061 ‰ | 10/1598<br>62,578 ‰ | 54/47.690<br>11,323 ‰ | 54/47.690<br>11,323 ‰ |

De teller geeft het aantal ziektegevallen, de noemer het aantal primovaccinaties aan.
The numerator indicates the number of cases, the denominator indicates the number of vaccinations.

Daardoor wordt het bestaan van de leeftijdsdispositie weer ter discussie gesteld.

Aangezien in Oostenrijk, volgens de daar bestaande bepalingen kinderen van 12 jaar — evenals in Duitsland — een revaccinatie moeten ondergaan, kunnen hier dezelfde fouten worden gemaakt. HERRLICH (1958 a en 1959 b) wijst hierop en veronderstelt, dat bij het totaal van het aantal primovaccinaties van de oudste leeftijdsgroep van de Weense statistiek (tabel 34) nog enkele duizenden moeten worden bijgeteld. BERGER en PUNTIGAM (1958 b) achten hun statistiek echter betrouwbaar.

In de „Abhandlungen aus dem Bundesgesundheitsamt", 1959 Heft 2, wordt de leeftijdsdispositie uitgebreid onder de loep genomen. In de publikatie treffen we een verzamelstatistiek aan, die wij weergeven in tabel 37.

Het „Gesundheitsamt" komt tot de volgende conclusie:

De verschillen tussen het 1e, 2e en 3e levensjaar zijn opvallend, maar niet significant.

Aan een toeneming van de frequentie met de leeftijd kan niet worden getwijfeld (de verzamelstatistiek loopt tot het 12e jaar).

Zeer interessant is de Engelse statistiek door G. Wynne-Griffith samengesteld uit de „Annual Reports of the Chief Medical Officer of the Ministry of Health for the years 1951 to 1957 inclusive" (zie blz. 104), gerefereerd in The British Medical Journal 1959 blz. 1343. De statistiek is in tabel 38 weergegeven.

TABLE 38.

*Extracts from the Annual reports of the Chief Medical Officer of the Ministry of Health for the years 1951 to 1957 inclusive.*

*England and Wales, Scotland, Northern Ireland (part) (naar G. Wynne-Griffith)*

| Age groups | 0–1 | | 1–4 | | 5–14 | | 15 | | all ages | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary vaccinations (P.V.) | 1.961.428 | | 476.557 | | 226.097 | | 348.435 | | 3.012.517 | |
| Revaccinations (R.V.) | 5.701 | | 36.198 | | 167.166 | | 917.366 | | 1.126.331 | |
| | P.V. | R.V. | P.V. | R.V. | P.V. | R.V. | P.V. | R.V. | P V. | R.V. |
| Cases of post-vaccinal encephalitis | 31 | 0 | 1 | 0 | 4 | 2 | 10 | 7 | 46 | 9 |
| rates of incidence per 1.000.000 procedures | 15.8 | 0 | 2.1 | 0 | 17.7 | 12 | 28.7 | 7.6 | 15.3 | 8.0 |
| Mortality from post-vaccinal encephalitis | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 18 | 2 |
| per1.000.000 procedures | 8.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2.9 | 2.2 | 6.0 | 1.8 |

Het aantal ziektegevallen van postvaccinale encefalitis bedraagt voor de 0-jarigen dus 15,8 per miljoen primovaccinaties, voor de 1–4-jarigen 2,1. Griffith vraagt zich af of het advies, de primovaccinatie in het eerste levensjaar te verrichten, nog wel juist is.

In dit verband zijn de ervaringen belangrijk van REGINA KIELINGER en KRAUSE-WICHMANN (geciteerd door H. MÜLLER 1958). Deze propageren de enting van „überalterte Erstimpflinge", kinderen bij wie de aanbevolen leeftijd reeds voorbij is. Zij hadden zeer gunstige ervaringen.

De Nederlandse statistiek na 1940 leent zich er slecht voor de leeftijdsdispositie voor ons land nog eens na te gaan. De vaccinatietotalen van de hogere leeftijdsklassen zijn hiervoor te klein en overigens zeer onbetrouwbaar. Die van de 0- tot 1-jarigen zijn echter wel bruikbaar. Wanneer wij ervan uitgaan, dat het aantal encefalitisgevallen, dat bekend is, even representatief is als dat van de jaren vóór 1940, kunnen wij nagaan in hoeverre de frequentie van de 0- en 1-jarigen overeenkomt met die volgens de statistiek van Terburgh over 1924–1928 (tabel 30) en die over 1930–1943 (tabel 20).

Aangezien de vaccinatietotalen over 1944 en 1945 niet bekend zijn, berekenen wij de frequentie over het tijdvak 1946 t/m 1958 (tabel 39).

TABEL 39.

*Encephalitis postvaccinalis bij 0- en 1-jarigen 1946 tot en met 1958*

TABLE 39.

*Encephalitis postvaccinalis in 0 and 1 year olds 1946 to 1958 inclusive*

| Leeftijd<br>Age | Vaccinaties<br>Vaccinations | Geverifieerde gevallen (Kleine Encephalitis Commissie)<br>Verified cases (Encephalitis Sub-commission) | Frequentie geverifieerde gevallen (K.E.C.)<br>Frequency of verified cases (E.S.) |
|---|---|---|---|
| 0 jaar<br>0 year | 1.703.935 | 67 | 1 : 25.431 |
| 1 jaar<br>1 year | 335.238 | 23 | 1 : 14.575 |
| 0- en 1-jarigen<br>0 and 1 year olds | 2.039.173 | 90 | 1 : 22.657 |

In tabel 40 vinden wij de frequentiecijfers van de drie statistieken met elkaar vergeleken.

Wanneer wij de vaccinaties van de 2-jarigen nog als een gevolg van de vaccinatiewet beschouwen („ingehaalde vaccinaties") — wat wij voor de 1-jarigen stilzwijgend aannamen — kan het opgegeven aantal primovaccinaties vrij betrouwbaar worden geacht. De frequentie in deze leeftijdsklasse bedraagt 2 op 22.000, dit is 1 op 11.000. Groter dan die van de 1-jarigen, die weer groter is dan die van de 0-jarigen. Zo te zien zijn de gegevens van Wynne-Griffith niet in overeenstemming met de Nederlandse.

TABEL 40.
*Vergelijking van de frequenties uit de perioden 1921–1928, 1930–1943 en 1946–1958*

TABLE 40.
*Comparison of frequencies in the periods 1921–1928, 1930–1943 and 1946–1958*

| Leeftijd<br>Age | Terburgh 1924–1928 | Statistiek 1930–1943 (rubrieken I–IV)<br>Statistics 1930–1943 (categories I–IV) | Statistiek 1946–1958<br>Statistics 1946–1958 |
|---|---|---|---|
| 0 jaar<br>0 year | 1 : 14.038 | 1 : 11.058 | 1 : 25.431 |
| 1 jaar<br>1 year | 1 : 32.865 | 1 : 7.512 | 1 : 14.575 |
| 0- en 1-jarigen<br>0 and 1 year olds | 1 : 23.452 | 1 : 9.593 | 1 : 22.657 |

Uit de cijfers blijkt, dat de frequentie van de 0- en 1-jarigen, vergeleken met die van 20–30 jaar geleden, niet ten ongunste is veranderd. Ons verhoudingscijfer van 1 op 22.657 is gunstiger dan dat, door HEMMES genoemd op blz. 121, namelijk 1 op 13.600.

De gehele statistiek verandert echter, wanneer wij de sterfgevallen volgens het C.B.S., die aan de K.E.C. niet bekend waren, laten meetellen. In de periode van 1946 tot en met 1958 bedroeg het aantal voor de 0-jarigen op zijn minst 12, voor de 1-jarigen eveneens op zijn minst 12 (blz. 112). Deze sterfgevallen komen voort uit een aantal ziektegevallen, dat wij theoretisch kunnen berekenen wanneer wij de letaliteit kennen. Wij nemen aan, dat deze dezelfde is als die van de aangegeven, aan de K.E.C. bekende, gevallen. Wij komen dan tot de volgende berekening:

0-jarigen: Aan de K.E.C. bekend 67. Hiervan 28 overleden. De 12 alleen aan het C.B.S. bekende sterfgevallen komen dan voort uit 29 niet-aangegeven ziektegevallen.

Theoretisch berekend aantal ziektegevallen over de periode 1946 tot en met 1958: $67 + 29 = 96$.

1-jarigen: Aan de K.E.C. bekend 23. Overleden 6. De 12 alleen aan het C.B.S. bekende sterfgevallen komen voort uit $2 \times 23 = 46$ ziektegevallen.

Theoretisch berekend aantal ziektegevallen over de periode 1946 tot en met 1958: $23 + 46 = 69$.

Uit de cijfers volgt, dat de aangifte aan de K.E.C. van de ziektegevallen van 1-jarigen gebrekkiger is, dan die van de 0-jarigen. Dit verschil, zo het al bestaat, kunnen wij niet verklaren.

Wanneer wij met de theoretisch berekende aantallen een statistiek gaan samenstellen, krijgen wij tabel 41, die er heel wat ongunstiger uitziet dan de vorige!

TABEL 41.
*Encephalitis postvaccinalis bij 0- en 1-jarigen 1946 tot en met 1958*

TABLE 41.
*Encephalitis postvaccinalis in 0 and 1 year olds 1946 to 1958 inclusive*

| Leeftijd<br>Age | Vaccinaties<br>Vaccinations | Aantal gevallen theoretisch berekend<br>No. of cases calculated theoretically | Theoretische frequentie<br>Theoretical frequency |
|---|---|---|---|
| 0 jaar<br>0 year | 1.703.935 | 96 | 1 : 17.749 |
| 1 jaar<br>1 year | 335.238 | 69 | 1 : 4.858 |
| 0- en 1-jarigen<br>0 and 1 year olds | 2.039.173 | 165 | 1 : 12.358 |

Wij kunnen er alleen uit concluderen, dat statistieken, die uitsluitend uitgaan van de aan de Kleine Encephalitis Commissie bekende gevallen, zoals tot nu toe het geval is, een te gunstig beeld geven. Naar onze mening zijn de statistieken van vóór 1940 betrouwbaarder dan de latere. Toentertijd was iedereen onder de indruk van de nog nieuwe ziekte en werd zij consciëntieus aangegeven.

Wij spreken ook onze twijfel uit aan de waarde van sommige buitenlandse statistieken, zoals ook H. Müller dat doet. Wij eindigen deze paragraaf met de woorden van Disraeli: „There are three kinds of lies: lies, damned lies and statistics."

Over de morbiditeit van de volwassene zijn in de literatuur geen betrouwbare gegevens te vinden. In het algemeen neemt men aan, dat zij hoog is, in verband met de opvatting dat de kans toeneemt met de leeftijd. Wij beschikken over nauwkeurige cijfers omtrent militairen, die wij, om niet in herhalingen te vervallen, eerst later zullen vermelden.

De oorzaken, welke aan de leeftijdsdispositie ten grondslag liggen, zijn onbekend.

*b. De immuniteit tegen vaccinia: de frequentie na revaccinatie*

De invloed van een aanwezige — tegen vaccinia gerichte — immuniteit op de frequentie is zeer belangrijk, weshalve zij uitvoerig zal worden besproken.

Voordat met deze bespreking wordt begonnen, moeten de begrippen *biologische* en *administratieve* revaccinatie nog in herinnering worden gebracht.

*Biologische — echte revaccinatie:* De in te enten persoon heeft vroeger een geslaagde inenting ondergaan, waarvan de ontwikkelde immuniteit nog niet verdwenen is. Op de revaccinatie wordt thans lokaal met een immuniteits- of een versnelde reactie gereageerd.

*Administratieve — schijnrevaccinatie:* De door een vroegere vaccinatie op-

gewekte immuniteit is niet meer aanwezig. De ingeënte persoon antwoordt thans lokaal met een primaire reactie. Twee mogelijkheden kunnen zich hebben voorgedaan:

*a.* De voorafgaande vaccinatie(s) heeft (hebben) zo lang geleden plaatsgehad, dat de opgewekte immuniteit verloren is gegaan.

*b.* Op één of meer vaccinaties die vroeger hebben plaatsgevonden werd nog nooit met een primaire reactie gereageerd, er is geen immuniteit ontwikkeld. Wanneer de „revaccinatie" thans aanslaat, ontstaat eerst nu deze primaire reactie. De herinenting was schijn; zij was in wezen een primovaccinatie.

„Tot de nazomer van 1929 scheen het, dat encefalitis na revaccinatie niet voorkwam" vermeldt het Nederlandse Encefalitis-rapport. Eerst de ervaringen tijdens de massavaccinaties in 1929 leerden, dat inderdaad encefalitis na een echte revaccinatie kàn voorkomen. Zesentwintig gevallen werden geconstateerd op 1.334.653 revaccinaties; een frequentie van 1 op 51.333 tegen een frequentie van 1 op 2415 primovaccinaties van datzelfde jaar. Het rapport onderscheidt ook „revaccinaties in biologische zin". Medegedeeld wordt, dat bij 5 van de 26 personen indertijd op de eerste inenting geen reactie was gevolgd, zodat men hier juister van een encefalitis na primovaccinatie kan spreken. Desondanks wordt het getal van 26 gehandhaafd; dit kan uit praktische overwegingen geschied zijn. Wanneer bijvoorbeeld het advies wordt gegeven op grote schaal te revaccineren, zou rekening moeten worden gehouden met het vóórkomen van één encefalitisgeval op 50.000 revaccinaties (echte en schijnrevaccinaties door elkaar genomen).

Deze frequentie van 1 op 50.000 heeft zich in de loop der jaren in Nederland gehandhaafd.

In 1951 werden te Tilburg ongeveer 99.400 revaccinaties verricht. [1]) Twee gevallen van encefalitis werden aangegeven. (De huidreacties van de respectievelijk 44 en 70 jaar oude patiënten waren niet duidelijk beschreven. Er was alleen vermeld, dat bij beiden twee pokpuisten waren opgekomen.)

In hetzelfde jaar werden bij militairen 24.940 primo- en 40.318 revaccinaties verricht, terwijl van 8996 entingen niet genoteerd stond tot welke categorie zij behoorden. Eén geval van revaccinatie-encefalitis deed zich voor bij een militair, die 18 jaar geleden een geslaagde eerste enting had ondergaan (3 littekens aanwezig) en thans op de revaccinatie met een primaire reactie antwoordde (NANNING 1955).

Op ongeveer 50.000 herentingen [2]), in 1954 te Den Haag verricht, werd geen geval geconstateerd.

De militaire cijfers tonen een gelijke frequentie. Van 1953 af tot de afsluiting van dit proefschrift werden 164.000 herinentingen verricht met drie encefalitisgevallen.

---

[1]) Rapport omtrent de pokkenepidemie te Tilburg in 1951, blz. 29. Uitgave van het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid, Staatsdrukkerij te 's-Gravenhage, 1953.

[2]) Gegevens van de Geneeskundige Hoofdinspectie.

Volgens Van Bouwdijk Bastiaanse wees de huidreactie bij slechts 12 van de bovengenoemde 26 ziektegevallen nog op het bestaan van een immuniteit. De frequentie van encefalitis na een echte revaccinatie zou dus 12 op 1.334.653 bedragen; dit is 1 op de 100.000.

In de buitenlandse literatuur treft men zelfs nog lagere frequenties aan.

Stuart (1947/1948): In Italië op 1.265.971 revaccinaties in de jaren 1936–1937, geen ziektegevallen.

Heinertz (1947/1948): In Zweden op 1.321.945 revaccinaties gedurende het tijdvak 1924–1946, 14 ziektegevallen.

Sauer en Trüb (1951) geven voor de Westduitse provincie Noordrijn-Westfalen over de periode 1946–1948 een frequentie op van 2,8 per miljoen.

Trüb en Sauer (1955) in dezelfde provincie over de jaren 1946–1950 en 1952–1953: 1 op 510.000.

Wynne-Griffith (1959) geeft voor Engeland een frequentie op van 1,8 per miljoen, zoals uit tabel 38 blijkt.

Wij beperken ons tot bovenstaande literatuurvermeldingen. Vele zijn voor onze bespreking onbruikbaar, daar niet duidelijk wordt aangegeven, wat men met vaccinaties bedoelt: primo- dan wel revaccinaties, of beide.

In verband met de blijkbaar zéér lage frequentie na een *echte* revaccinatie vragen wij ons af, of er niet eerder sprake is van een coïncidentie van de één of andere vorm van encefalitis met de inenting, dan van een verband daarmede.

De pathologische anatomie pleit voor een coïncidentie. Elk geval toont zijn eigen beeld (Van Bouwdijk Bastiaanse 1955, De Vries 1960). Wij weten niet of de beschikbare en bruikbare opgaven van de lengten der incubatietijden een normale verdeling benaderen; daarvoor zijn de cijfers te klein. Frequentiecijfers van de een of andere vorm van encefalitis, voorkomend bij bepaalde groepen, met de gerevaccineerde groepen vergelijkbaar, zijn niet beschikbaar.

Wij moeten dan ook het antwoord op de gestelde vraag schuldig blijven, en verwijzen verder naar de opvatting van Van Bouwdijk Bastiaanse op blz. 256 e.v. beschreven.

Een andere, ons inziens belangrijke vraag is: Hoe groot is de frequentie van encefalitis na revaccinatie van personen, bij wie de immuniteit blijkens de huidreactie verloren is gegaan? Is zij zo groot, dat er rekening mee moet worden gehouden, wanneer tot massarevaccinatie besloten wordt, bijvoorbeeld in verband met een pokkenepidemie? Wanneer er in deze gevallen evenveel kans op encefalitis bestond als na een primovaccinatie, zou men moeten adviseren bepaalde categorieën óók van de revaccinatie uit te sluiten.

Onder de patiënten is het aantal, dat lokaal met pokpuisten heeft gereageerd, wel opvallend groot. Opzettelijk wordt gesproken van puistvorming. Uit de ziektegeschiedenissen blijkt dikwijls niet of een primaire dan wel een versnelde reactie wordt bedoeld. Deze laatste zou wijzen op een nog gedeel-

telijk bestaande immuniteit. Uit 39 ziektegeschiedenissen werd het hieronder volgende lijstje van lokale reacties verzameld.

1. geen puistvorming: 9,
2. puistvorming („vol ontwikkelde", „grote", „kleine", „matig sterke", „necrotische", „haemorrhagische" puisten, „gezwollen arm" en dergelijke): 29,
3. geen reactie beschreven: 1.

Uit de op bladzijde 68 gegeven foto blijkt wel, dat men uit de termen „vol ontwikkelde" puisten, „gezwollen arm" en dergelijke, niet kan opmaken, of men met een primaire dan wel met een versnelde reactie te maken heeft.

Niettemin is het aantal, „niet immuun" en „gedeeltelijk immuun", opvallend groot. Dit is belangrijk, vooral met het oog op de profylaxe. Deze wordt bij de revaccinatie namelijk volkomen verwaarloosd.

Ernst de Vries vond bij een letaal verlopen geval (lokaal: twee pokpuisten, dus een sterke versnelde, of primaire reactie) de typische veranderingen van een microglia-encefalitis, het beeld zoals na primovaccinatie!

Wij dienen dus na te gaan na hoeveel tijd de immuniteit door een primovaccinatie verwekt, verloren gaat. Reeds in 1902 schrijft T. Colcott, dat een oude ervaring leerde, dat de lokale reactie van een revaccinatie, welke meer dan 15 jaar later wordt verricht, op een primoreactie gaat lijken.

Lehman (1933) vond dat van 12.589 kinderen, die 11 jaar na hun eerste enting werden gerevaccineerd, 8,1 % met een primo- en 37,4 % met een versnelde reactie antwoordde.

Vollenweider (1946) zag bij revaccinatie van recruten, die ongeveer 20 jaar geleden voor het eerst waren ingeënt, in 47,7 % der gevallen een „succesvolle" reactie ontstaan. Bij kinderen van 12–15 jaar, die op 2-jarige leeftijd de primovaccinatie hadden ondergaan, was bij revaccinatie bij 38,8 % de reactie „succesvol".

Broom (1946) revaccineerde UNNRA-personeel met het volgende resultaat:

| | |
|---|---|
| Revaccinatie na 2 jaar: | 9 van de 160 reageerden met een primoreactie (5,6 %) |
| Revaccinatie na 15–20 jaar: | 25 van de 112 reageerden met een primoreactie (22,3 %) |
| Revaccinatie na meer dan 20 jaar: | 213 van de 601 reageerden met een primoreactie (35,4 %) |

Van der Werf (1950) revaccineerde als schoolarts kinderen voor de eerste keer en merkte op, dat meer dan de helft 4–6 jaar na de primovaccinatie weer met pokpuisten reageerde.

Liao (1955) merkte bij de revaccinatie van Amerikaanse recruten op, dat meer primaire reacties werden gezien bij hen, die meer dan 10 jaar geleden waren ingeënt, dan bij hen, die minder lang geleden waren gevaccineerd.

Vroesom de Haan ging het verlies van de immuniteit na, nu ten opzichte van het virus van variola major tijdens een pokkenepidemie in Rotterdam

in 1893–1894. Hij beval revaccinatie aan 5–10 jaar na een voorafgaande eerste enting en 10 jaar na een herinenting.

STOCKS (1932/1933) bestudeerde de verspreiding van alastrim (variola minor) in een gedeeltelijk geïmmuniseerde omgeving en kwam na uitgebreid statistisch onderzoek tot de conclusie, dat een vaccinatie gemiddeld 30 jaar bescherming geeft. Het is mogelijk, dat een pokkenvaccinatie langduriger beschermt tegen het virus van de alastrim dan tegen het virus van de variola major.

Uit het boven gegeven overzicht kan men tevens opmaken, dat de duur van de immuniteit — beoordeeld aan de huidreactie — verschillend lang schijnt. Dit zou onder meer kunnen worden verklaard door het verschil in potentie van de vaccines, waarmede men haar heeft beproefd. Ieder, die veelvuldig vaccineert, heeft wel eens de ervaring opgedaan, dat het met „virulente" vaccins eerder gelukt pustulaire reacties te verkrijgen dan met „zwakke".

Wij hebben het beloop van het immuniteitsverlies kunnen nagaan aan de hand van de gegevens tijdens de massa-revaccinaties te Tilburg in 1951 verkregen. Geënt werd met „verse", „zeer virulente" pokstof.

Zoals in het reeds genoemde rapport over de Tilburgse epidemie beschreven staat, werd aan elke gerevaccineerde een tweedelig kaartje verstrekt, waarop de personalia op beide helften volledig werden ingevuld. De lokale reactie werd twee maal gecontroleerd en aangetekend, waarna één helft van het kaartje werd ingenomen. Aangenomen werd, dat het grootste deel van de bevolking slechts éénmaal gevaccineerd was, en wel in de jeugd.

Er werden niet minder dan 87.100 van de ongeveer 93.000 kaarten nagekeken. [1])

Het resultaat was:

a. primaire reacties: 35.437.
b. versnelde reacties: 44.140.
c. geen reacties: 7.523.

Het is onze overtuiging — op grond van gesprekken — dat tot de primaire reacties vele versnelde werden gerekend, terwijl die immuniteitsreacties, waarvan na acht dagen nog resten te zien waren, voor een versnelde werden aangezien.

Het getal 35.437 werd echter in en door de praktijk bepaald; het is daardoor bruikbaar. In 1951 kwamen te Tilburg 2 gevallen van revaccinatie-encefalitis voor. Beide patiënten hadden lokaal, elk met twee goed ontwikkelde puisten, gereageerd. De frequentie van encefalitis bij revaccinatie van personen, die geen voldoende immuniteit meer bezitten, zou dus in de orde van grootte kunnen liggen van 1 op 18.000.

---

[1]) Dit geschiedde door de heer J. van de Poel, destijds hoofd van de administratie van de G.G. en G.D. te Tilburg.

Uit de analyse van het immuniteitsverloop bleek verder, dat één jaar na de primovaccinatie reeds een grote groep van de bevolking haar immuniteit begint te verliezen (te oordelen dus naar de pustulaire reactie, die na revaccinatie ontstaat), en wel ongeveer 20 %.

W. A. Collier et al. (1949) vonden bij hun serologische onderzoekingen eveneens deze snelle teruggang van de immuniteit. Bij 29 % van de door hen onderzochte personen vonden zij 1 tot 2 jaar na een voorafgaande vaccinatie geen hemagglutinatieremmende antistoffen ten opzichte van vaccinia-virus meer.

In een latere publikatie deelt W. A. Collier (1951) mede, dat dit reeds bij 7,6 % van zijn proefpersonen 7 tot 12 maanden na de vaccinatie het geval was. Ook Collier revaccineerde met „virulente vaccines".

Uit de Tilburgse gegevens blijkt dan, dat het verdere verlies van de immuniteit heel geleidelijk en langzaam gaat, zodanig dat na 37 jaar — dit is omstreeks de leeftijd van 40 jaar — 50 % met een primaire reactie reageert.

De beide Tilburgse slachtoffers waren respectievelijk 44 en 70 jaar oud.

In de steekproef, groot 87.100, bedroeg het aantal personen boven de 40 jaar 27.467, van wie 17.153 met een „primaire reactie" reageerden. Dit betekent dat, althans te Tilburg, 1 van 13.700 gerevaccineerden boven de leeftijd van 40 jaar een encefalitis kreeg.

Wij menen goed te doen aan personen, die heringeënt moeten worden en bij wie de voorafgaande primovaccinatie meer dan 25 jaar geleden heeft plaatsgehad, dezelfde profylactische maatregelen voor te schrijven als aan degenen, die een eerste inenting ondergaan.

*c. Het geslacht*

Het Nederlandse Encefalitis-rapport (1932) vermeldt, dat er meer meisjes dan jongens onder de ziektegevallen werden aangetroffen, namelijk 131 tegen 116. „Het vrouwelijk geslacht zou derhalve een groter gevaar lopen, doch het verschil is zo klein, dat men daaraan weinig waarde kan toekennen." Stilzwijgend werd blijkbaar aangenomen, dat het aantal vaccinaties bij beide geslachten even groot was en dat deze op dezelfde leeftijd geschiedde.

Wanneer de meisjes gemiddeld op oudere leeftijd ingeënt zouden zijn, zou misschien het verschil verklaard kunnen worden. Wanneer men de leeftijdsverdeling van de encefalitisgevallen nagaat, zou men een indruk kunnen krijgen van de ouderdom, waarop de inenting gewoonlijk plaatsvond.

Deze verdeling vindt men in tabel 42, die als resultaat geeft:

Gemiddelde leeftijd van ziek worden bij de meisjes 4,09 jaar.

Gemiddelde leeftijd van ziek worden bij de jongens 4,09 jaar.

Een gelijke gemiddelde leeftijd van ziek worden! Op zichzelf een opmerkelijke uitkomst. Uit de leeftijdsverdeling van de ziektegevallen blijkt, dat er op 0-jarige leeftijd misschien meer jongens werden ingeënt dan meisjes. Bij deze laatsten werd het enige geval van encefalitis op 8-jarige leeftijd gezien.

TABEL 42.

*Leeftijdsverdeling van 247 encefalitisgevallen bij 0- t/m 8-jarigen verdeeld naar het geslacht. Samengesteld naar gegevens van het Encephalitis-rapport (1932)*

TABLE 42.

*Age distribution of 247 encephalitis cases in 0 to 8 years olds inclusive in relation to sex*

| Leeftijd<br>Age | Aantal gevallen bij meisjes<br>No. of cases in girls | Aantal gevallen bij jongens<br>No. of cases in boys |
|---|---|---|
| 0 jaar<br>0 year | 1 | 3 |
| 1 jaar<br>1 year | 5 | 4 |
| 2 jaar<br>2 years | 9 | 7 |
| 3 jaar<br>3 years | 30 | 28 |
| 4 jaar<br>4 years | 34 | 23 |
| 5 jaar<br>5 years | 29 | 27 |
| 6 jaar<br>6 years | 20 | 22 |
| 7 jaar<br>7 years | 2 | 2 |
| 8 jaar<br>8 years | 1 | — |
| | 131 | 116 |

Op de leeftijd van 4 jaar 34 ziektegevallen bij meisjes, 23 bij jongens.

Wij moeten echter concluderen, dat er geen duidelijke aanwijzingen zijn, dat de meisjes op oudere leeftijd werden ingeënt.

Ook het Engelse encefalitis-rapport vindt een iets groter aantal bij meisjes. Dit wordt nog eens bevestigd door KAISER en ZAPPERT (1938). BIJL (1938) zegt, dat het geslacht geen invloed laat zien.

Volgens CONYBEARE (1948) werden in Engeland van 1927 tot 1946 onder de 0–2-jarigen 27 gevallen van encephalitis postvaccinalis aangegeven, waarvan 13 (10) jongens en 14 (11) meisjes. De cijfers tussen haakjes geven de sterfgevallen weer.

PUNTIGAM (1951) vond bij 492 gevallen van encephalitis postvaccinalis, opgetreden in de periode 1925–1950, geen verschillen in frequentie tussen jongens en meisjes.

HERRLICH et al. (1956) vonden onder de leeftijd van 1 jaar de meeste gevallen bij meisjes. Daarna is de verhouding meisjes–jongens gelijk.

Ditzelfde meldt de meer genoemde publikatie van het WESTDUITSE GESUNDHEITSAMT (1959).

Falk (1950) echter vindt een groter aantal onder de jongens. In 1948 en 1949 vonden te Graz (Oostenrijk) massavaccinaties plaats. In 1948 kwamen op 24.000 vaccinaties 15 gevallen voor, 11 bij jongens, 4 bij meisjes; in 1949 op 22.000 inentingen 9, waarvan 6 bij jongens en 3 bij meisjes.

Wij hebben voor Nederland de beschikbare gegevens nagegaan voor de 0–2-jarigen over 1940 t.m. 1958. (Wij nemen daarbij aan, dat het aantal primovaccinaties onder de jongens praktisch even groot is als dat onder de meisjes.) Wij krijgen dan de cijfers van tabel 43.

TABEL 43.

*Encephalitis postvaccinalis in Nederland bij 0–2-jarigen verdeeld naar het geslacht. Tijdvak 1940 t.m. 1958*

TABLE 43.

*Encephalitis postvaccinalis in the Netherlands in 0–2 year olds classified according to sex. Period 1940 to 1958 inclusive*

| Leeftijd<br>Age | Meisjes<br>Girls | | Jongens<br>Boys | |
|---|---|---|---|---|
| | Aantal ziektegevallen<br>No. of cases | Aantal sterfgevallen<br>No. of deaths | Aantal ziektegevallen<br>No. of cases | Aantal sterfgevallen<br>No. of deaths |
| 0 jaar<br>0 year | 38 | 14 | 50 | 24 |
| 1 jaar<br>1 year | 18 | 3 | 19 | 7 |
| 2 jaar<br>2 years | 1 | 1 | 1 | — |
| 0–2 jaar<br>0–2 years | 57 | 18 | 70 | 31 |

In tegenstelling tot Herrlich en anderen vinden wij onder het jaar het aantal jongens overwegen. Het verschil van 13, statistisch geanalyseerd, daarbij rekening houdende met het grotere aantal jongens dat geboren wordt en met hun hogere mortaliteit in het eerste levensjaar, is niet significant.

Volgens Radermecker (1958) zijn convulsies bij koorts bij jongens frequenter dan bij meisjes. Wij hebben nogal dikwijls opgave van „stuipen" onder onze ziektegevallen gevonden. Dit zou misschien een verklaring kunnen zijn van het overwegen van de jongens in ons materiaal.

Ook het aantal sterfgevallen hebben wij in deze tabel opgegeven. In de literatuur vindt men vermeld, dat de letaliteit van de meisjes hoger is, wat in overeenstemming zou zijn met hun „grotere gevoeligheid" voor encephalitis postvaccinalis. Voor de 0-jarigen vinden wij bij de meisjes echter een letaliteit van 37 %, bij de jongens 48 %. Dit is in overeenstemming met het ervaringsfeit, dat in het eerste levensjaar de mortaliteit onder de jon-

gens hoger is. Voor het 2e levensjaar is de letaliteit voor de meisjes 17 %, voor de jongens 37 %. Op bladzijde 112 zagen we, dat aan het Centraal Bureau voor de Statistiek 44 sterfgevallen aan encephalitis postvaccinalis werden opgegeven van kinderen onder de 2 jaar, welke niet bekend waren aan de Kleine Encephalitis Commissie. Wanneer wij hiervan de leeftijds- en geslachtsverdeling nagaan, krijgen wij het volgende lijstje:

| | 0 jaar | 1 jaar | | |
|---|---|---|---|---|
| meisjes | 11 | 13 | totaal | 24 |
| jongens | 8 | 12 | totaal | 20 |

Hier overwegen de meisjes weer!

In onze getallen kunnen wij geen aanknopingspunten vinden voor de opvatting, dat de vrouwelijke zuigeling eerder postvaccinale encefalitis krijgt dan de mannelijke.

De invloed van de bovenstaande factoren op het ontstaan van de postvaccinale encefalitis hebben wij in cijfers kunnen uitdrukken. Dit kunnen wij helaas niet doen met die factoren, die wij nu gaan bespreken. Waaruit blijkt dan, dat zij een invloed zouden kunnen uitoefenen?

Soms ziet men een bepaalde factor regelmatig en zo vaak in de ziektegeschiedenissen vermeld worden, dat een verband met het uitbreken van de ziekte zich opdringt of aannemelijk wordt gemaakt.

In andere gevallen tracht men bepaalde eigenaardigheden in het vóórkomen en de verspreiding van de ziekte te verklaren door de één of andere hypothetische invloed aan te nemen. Deze hypothetische invloed krijgt dan meer waarschijnlijkheid, wanneer in andere landen dezelfde eigenaardigheden in vóórkomen en verspreiding worden geconstateerd, die zich op dezelfde wijze laten verklaren.

In weer andere gevallen heeft men bij dierproeven factoren leren kennen, die bij de mens van géén dan wel van groot belang zouden kunnen zijn. En ten slotte heeft men door vergelijkende onderzoekingen inderdaad bepaalde invloeden leren kennen, waarvan men echter niet in het minst weet, hoe groot wel hun aandeel is in de constellatie van oorzakelijke factoren.

*d. De invloed van het ras*

Het is een bekend feit, dat de ziekte in bepaalde landen meer voorkomt dan in andere. Het is moeilijk deze zogenaamde geografische factor naar zijn wezen te analyseren. Wij komen hier later op terug, en vermelden hier slechts, dat het verschil in „gevoeligheid" voor bepaalde aandoeningen tussen rassen (rassenpathologie) niet alleen door de invloed van omgevingconstellaties kan worden verklaard. Zo zou amaurotische idiotie speciaal onder Joden voorkomen, bepaalde ziekten van het bloed onder negers (Tage Kemp 1951).

In de ons beschikbare literatuur kwamen wij enkele malen mededelingen over de dispositie van het ras voor encephalitis postvaccinalis tegen.

Bijl (1938) overwoog het bestaan ervan in verband met het minder voor-

komen van het ziektebeeld in Latijnse en Slavische landen (zie echter onder geografische factor).

H. Müller (1958) noemt de mogelijkheid van een „rassische" factor.

Kaiser en Reuss (1953) menen, dat het Germaanse ras „gevoeliger" is dan het Romaanse.

Osman et al. (1950) beschreven het in die tijd tweede geval van postvaccinale encefalitis bij een Nederlands meisje van 19 jaar in Turkije, waar de laatste jaren miljoenen vaccinaties werden verricht. „Het schijnt, dat Europese rassen, speciaal het Nederlandse volk, bijzonder gedisponeerd zijn voor postvaccinale complicaties van het zenuwstelsel" zeggen de schrijvers!

Stuart (1947/1948) zegt: „Race or sex did not appear to influence onset."

Aan Van Bouwdijk Bastiaanse [1]) was het opgevallen, dat het Joodse ras niet was vertegenwoordigd onder de enkele honderden ziektegevallen, door hem bestudeerd. In 1951 bevindt zich echter onder de ziektegevallen na revaccinatie een Joodse man.

De ons ter beschikking staande gegevens laten niet toe een conclusie te trekken over het bestaan van een rasdispositie.

*Endogene dispositie*

Het is a priori onwaarschijnlijk, dat alle individuen in gelijke mate vatbaar of onvatbaar zouden zijn voor eenzelfde prikkel, infectie of ziekte. Men kan dus van te voren veronderstellen, dat er voor de postvaccinale encefalitis zowel een verhoogde als een verminderde vatbaarheid moet bestaan. De verhoogde vatbaarheid, gevoeligheid of voorbeschiktheid, die in hoofdzaak door constitutionele (endogene) factoren wordt bepaald, noemen wij de endogene dispositie. Aangezien het hier het centrale zenuwstelsel betreft, kan men ook spreken van een neurogene dispositie. De verhoogde vatbaarheid, berustende op de inwerking van in hoofdzaak exogene, tijdelijk aanwezige factoren, noemen wij de conditie. Deze wordt later behandeld.

De teleurstellende resultaten, die het onderzoek naar de aetiologie van de encephalitis postvaccinalis opleverde — men kon met name geen ziekteverwekker als oorzakelijk agens ontdekken — deed enkele onderzoekers meer aandacht besteden aan de endogene component van de constellatie van factoren, die een encephalitis postvaccinalis doet ontstaan.

In Nederland was het onder andere Wiersma, die reeds in 1929 endogene factoren in zijn beschouwingen opnam. Ook Hutter (l.c.) wijst op de zogenaamde „constitutionele genese".

De constitutie is deels overgeërfd, deels verkregen. Erfelijke eigenschappen komen familiair voor. Eén van de argumenten nu, die de voor-

---

[1]) Mondelinge mededeling.

standers van een constitutionele genese hiervoor aanvoerden, was het feit, dat de niet besmettelijk geachte, betrekkelijk weinig voorkomende e.p.v. zich familiair kan voordoen.

Merkwaardig is, dat bij de beschrijving van de eerste drie gevallen in de literatuur door FRANZ LUKSCH (1925 a) reeds vermeld werd, dat twee ervan zich in één gezin [1]) voordeden. Aangezien toen gedacht werd aan een encephalitis epidemica (lethargica) werd hier geen aandacht aan geschonken. Hierbij kwam nog, dat één van de kinderen bij de vaccinatie zeker niet in een goede conditie was, daar het nog een dag tevoren aan een maagdarmstoornis had geleden. Dit familiaire voorkomen heeft sindsdien steeds de aandacht getrokken.

KRAMER (1927) beschreef een gezin, waarin eerst een dochtertje aan encephalitis postvaccinalis overleed en twee jaar later een zoon.

TERBURGH (1927 a) voegde aan deze casuïstiek nog de gevallen van twee nichtjes (zusterskinderen) toe; het eerste werd in 1924, het andere in 1927 gevaccineerd. Ook DE HAAS (1927 a) wijst op dit familiaire voorkomen.

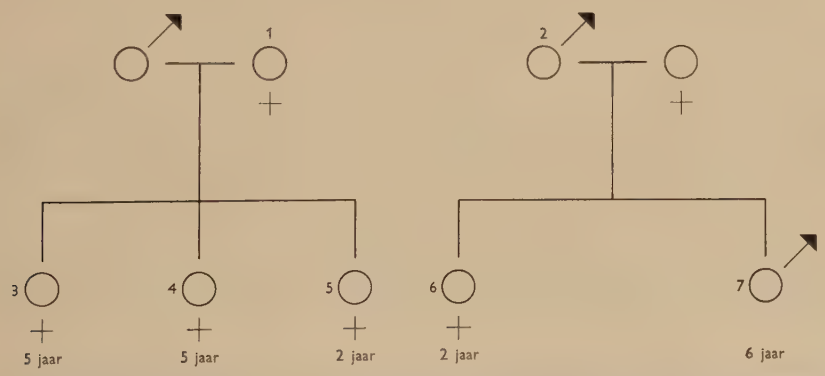
MARSDEN en HURST (1932) deelden een geval mee bij een twee-eïige tweeling.

Het *Nederlandse* (1932) en het *tweede Engelse* encefalitis-rapport (1930) maakten beide melding van vier families (en gezinnen) met elk twee gevallen.

De publikatie van TH. MÜLLER (1946) betreffende de vaccinaties in Bazel en omgeving in 1944 en 1945 vermeldt een geval, waarin twee zusjes vrijwel gelijktijdig ziek werden.

KAISER (1947) beschreef een gezin, waarvan drie kinderen, die gelijktijdig waren ingeënt, encephalitis postvaccinalis kregen. Hij maakte hierbij tevens de opmerking, dat de frequentie van de ziekte in de landstreek, waar de slachtoffers woonden, wel uitzonderlijk hoog was, namelijk 1 op 30!

HAUSMANN (1950) deed mededeling van het optreden van cerebrale aandoeningen bij vier bloedverwanten, die allen gelijktijdig waren gevaccineerd. De mate van verwantschap is uiteengezet in de bijgaande stamboom.




[1]) In deze familie werden vier kinderen met dezelfde pokstof op dezelfde dag door dezelfde arts ingeënt.

1 en 2: zuster en broeder.
3 en 4: tweeling.
Cerebrale symptomen toonden:
3: encephalitis postvaccinalis met een recidief na 32 dagen.
4: meningitische symptomen.
5 en 6: convulsies.
7 toonde geen bijzonderheden.
Opmerkelijk is, dat alle meisjes neurologische symptomen hebben getoond.

PUNTIGAM (1951) deelde mede, dat van 492 ziektegevallen er zes maal 2 in één gezin voorkwamen en één maal 3. Dit laatste gezin werd ook door Kaiser beschreven.

ANDRÉ-BALISAUX (1953) geeft enkele literatuurgegevens en vermeldt een zelf waargenomen geval van postvaccinale encefalitis van broeder en zuster.

HERRLICH et al. (1956) beschrijven een twee-eiige tweeling gelijktijdig ingeënt en overleden respectievelijk de 10e en 11e dag post vaccinationem.

Na de bovengenoemde mededelingen van KRAMER, TERBURGH en het Nederlandse Encefalitis-rapport, duurde het ongeveer twintig jaar — althans voor zover ons bekend — voordat over nieuwe gevallen van familiair voorkomen in de Nederlandse literatuur werd bericht.

In 1947 meldden KEYZER en NIEUWENHUIS tweemaal het voorkomen van twee gevallen in één gezin, te Tilburg, alwaar toen massavaccinaties werden verricht. De encefalitis-frequentie was in die tijd plaatselijk zeer hoog, namelijk 1 op 580 entingen.

KEUTER (1959) beschrijft een gezin, waarin een gevaccineerd meisje haar niet ingeënte moeder met vaccinevirus besmette. Beiden kregen een encephalitis postvaccinalis.

Wij zijn in staat de Nederlandse literatuur met nog drie nieuwe gezinsgevallen te „verrijken". Wij komen hier nog op terug, doch zullen reeds nu een beschrijving geven.

1. *Gezin A. te B.:*
   Vader, 4 kinderen (3 jongens, 1 meisje).
   De moeder en een zoon waren in de oorlog overleden ten gevolge van een bombardement.
   Zoon J. werd in 1951 in militaire dienst voor de eerste maal tegen pokken ingeënt en kreeg een *myelitis transversa*. Hij herstelde volledig en emigreerde naar Canada. Bij een andere zoon, die eveneens emigreerde, verliep de primovaccinatie zonder complicaties. In 1954 werd het meisje, in verband met haar voornemen om naar haar twee broers te gaan, ingeënt, eveneens voor de eerste maal. Zij werd op de 12e dag post vaccinationem, nadat de vaccinatiereactie voorbij was, opnieuw ziek, ging 's avonds met hoofdpijn naar bed en werd de volgende ochtend bewusteloos aangetroffen. Zij overleed bij aankomst in het ziekenhuis.

2. *Gezin B. te H.:*
   Vader, moeder en 11 kinderen. Dit gezin, dat op 27-12-1956 zou emigreren, werd in „gedeelten" ingeënt voor zover dit nog niet gebeurd was.

De vaccinatie-anamnese was als volgt:

*vader:* in de jeugd geënt; op 6-12-'56 heringeënt. Heftige versnelde reactie.

*moeder:* in de jeugd geënt; op 6-12-'56 heringeënt. Heftige versnelde reactie.

*J.J.:* zoon. In februari 1956 in militaire dienst primovaccinatie. Weinig ziek geweest. Geëmigreerd.

*J.G.:* zoon. In verband met emigratie in juli 1956 primovaccinatie; zeer ziek geweest, kreeg leverinjecties. Volledig herstel.

*F.Th.:* zoon. In 1955 primovaccinatie na indiensttreding bij een scheepvaartmaatschappij. Geen complicaties. Werkte in de postvaccinale periode „gewoon" door!

*C.H.:* dochter. Primovaccinatie 24-11-'56. Zij is erg ziek geweest en kreeg na een koortsvrije periode opnieuw temperatuursverhoging met hevige aanhoudende hoofdpijn, die enige dagen heeft geduurd.

*D.C.:* zoon. Primovaccinatie 16-11-'56. Hij was reeds op de 4e dag ziek en is lang bedlegerig geweest. Eerst na 16 dagen ging hij weer aan het werk.

*A.D.:* dochter. Primovaccinatie 16-11-'56. Tijdens het vaccineren viel zij flauw, waarna zij twee dagen lang hoofdpijn had. Zij toonde geen bijzondere vaccinatiereactie.

*J.:* dochter. Primovaccinatie 16-11-'56. Ondanks een temperatuur van 40° „wilskrachtig doorgesjouwd".

*B.:* zoon (11 jaar). Primovaccinatie 20-11-'56. Werd na zijn vaccinatiereactie opnieuw ziek, 12 dagen post vaccinationem. Op de 14e dag post vaccinationem opname in een ziekenhuis met *encephalitis postvaccinalis*. Volledig herstel.

*A.:* dochter. Primovaccinatie 20-11-'56. Had een heftige reactie gehad en was daardoor erg verzwakt. Zij ging pas op 17-12-'56 weer naar school.

*L.:* zoon (8 jaar). Primovaccinatie 20-11-'56. Hij kreeg op de 13e dag na de vaccinatie opnieuw koorts en stijve benen. Hij hield de voeten en tenen gestrekt en kon daardoor niet goed lopen (tenengang). Bovendien had hij evenwichtsstoornissen en viel zelfs van de pot af. Hij was erg slaperig en had een stijve nek, waardoor hij de kin niet op de borst kon brengen. Deze verschijnselen duurden kort, 1 à 2 dagen.

*V.:* dochter (5 jaar). Primovaccinatie 6-12-'56. Zij werd op de 10e dag post vaccinationem ziek en drie dagen later in een ziekenhuis opgenomen met een encefalomyelitis. 27 januari 1957 vertrok zij, nog niet geheel hersteld, per vliegtuig naar Amerika. Het E.E.G. was nog duidelijk abnormaal. Er bestond een hyperreflexie aan de benen, terwijl ze nog ietwat spastisch liep.

Vermeldenswaard is nog, dat de familie met twee verschillende vaccines werd ingeënt. In november werd pokstof afkomstig van de Rotterdamse koepokinrichting gebruikt; de in december gebruikte vaccine kwam van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht.

In dit gezin zijn dus na vaccinatie twee zekere gevallen (B. en V.), één minder zeker (L.) en één twijfelachtig (C. H.) geval van encephalitis postvaccinalis opgetreden.

3. *Gezin C. te A.:*

Vader, moeder, 2 zoons en 3 dochters.

De oudste dochter, *C.*, werd bij een Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst in 1955 ingeënt (eerste enting) in verband met emigratie. Zij kreeg geen complicaties.

In hetzelfde jaar werden twee zoons in militaire dienst, met een tijdsverschil van vijf dagen in verschillende garnizoenen, gevaccineerd (eerste entingen). Een van hen kreeg een *encephalitis postvaccinalis*.

Dochter *I.* werd in 1958 door de huisarts gevaccineerd in verband met emigratie. Zij kreeg een *encefalomyelitis.*
Dochter *W.* werd als baby ingeënt en heeft geen complicaties gehad.

Kan dit familiaire voorkomen als een argument gelden voor het aanwezig zijn van een familiaire, door endogene factoren bepaalde dispositie? Bij die gezinnen, waarvan de leden gelijktijdig of nagenoeg gelijktijdig werden ingeënt met dezelfde pokstof door dezelfde vaccinateur — wat bij de meeste in de literatuur beschreven gezinnen het geval was — verliest het argument veel van zijn waarde. Zoals wij later bij de zogenaamde groepsvorming nog uiteen zullen zetten, zou dit gelijktijdig voorkomen even goed kunnen berusten op het ter plaatse tijdelijk aanwezig zijn van bepaalde exogene factoren.

Zo is in ons land het ziektebeeld in het brandpunt van de belangstelling komen te staan door de publikatie van „de twee Beverwijkse gevallen". Deze twee kinderen, „geen familie van elkaar" werden met dezelfde lymfe gevaccineerd, op dezelfde dag door dezelfde medicus.

De Nederlandse en de buitenlandse literatuur tellen een aantal van dergelijke gevallen: gevallen van postvaccinale encefalitis onder een groepje gelijktijdig gevaccineerde kinderen, geen familie van elkaar.

Zo werden volgens Terburgh (1927 a) te Hattem op 23 maart 1927 enkele kinderen ingeënt met dezelfde lymfe, van wie er drie encephalitis postvaccinalis kregen. Jaarlijks werd in deze gemeente, die toen 4392 inwoners telde, bij een negentigtal primovaccinatie verricht.

Rolleston (1930, *Vaccination; Further Report of the Committee*) deelde een zeer illustratief voorbeeld mede. In Wereham, een gehucht van 500 inwoners, en in Hilgay, een dorp van 1500 inwoners, 3 mijl van Wereham verwijderd, werden naar aanleiding van een pokkengeval op 13 juni, na 18 juni daaraan volgende in totaal 57 primo- en 66 revaccinaties verricht. Er deden zich 5 gevallen van postvaccinale encefalitis onder de 57 primovaccinaties voor; 1 te Wereham, 4 te Hilgay, waarvan twee bij broeder en zuster.

Verdere voorbeelden zullen wij later geven.

De Haas (1927 a) beschreef een waarneming van Van Bouwdijk Bastiaanse: het gelijktijdig voorkomen bij buren. Het blijkt dus, dat wij voor het verklaren van het gelijktijdig voorkomen van ziektegevallen in een familie een endogene dispositie niet te hulp hoeven te roepen!

Anders lijkt het te worden, wanneer de gevallen met enige jaren tussenpoos in één gezin optreden. Dit zou pleiten voor een permanent aanwezige factor. Een endogene dispositie lijkt dan waarschijnlijker te worden.

Ook hier kunnen echter exogene factoren weer een rol spelen. In de literatuur is gewezen op het feit, dat in plaatsen, waar betrekkelijk weinig ingeënt werd en waar het ziektebeeld nog onbekend was, de encefalitis zich plotseling in enige gevallen voordeed, soms met enkele jaren tussenpoos, om daarna weer plotseling te verdwijnen, wat toch weer wijst in de richting van een tijdelijke, waarschijnlijk exogene, factor. Vooral in kleinere plaat-

sen is dit duidelijk te constateren. Zo bijvoorbeeld in Tholen (3200 inwoners) waar zich gevallen voordeden in 1924 (1), 1925 (2) en in 1927 (1). Verdere voorbeelden hiervan geven wij nog.

Wij gaan verder en beschouwen thans de gevallen, waarbij in twee aan elkaar verwante gezinnen patiëntjes met postvaccinale encefalitis voorkwamen, hetzij gelijktijdig (men vergelijke de stamboom gegeven door HAUSMANN, op bladzijde 141), hetzij met een (soms jaren durende) tussenpoos. De laatste situatie heeft ons inziens als argument voor het bestaan van een endogene dispositie meer waarde dan de eerste. Van deze laatste gang van zaken is ons uit de literatuur slechts één voorbeeld bekend, het geval door TERBURGH beschreven (zie bladzijde 141). Hiervan zegt DE HAAS (l.c.) echter, dat de kinderen weliswaar werden ingeënt door verschillende artsen, met verschillende vaccines, *doch in hetzelfde huis*. Hieruit zou men mogen concluderen, dat de twee gezinnen in nauw contact met elkaar stonden en dat dus ook exogene factoren van invloed geweest zouden kunnen zijn. Wij achten deze gevallen daarom niet zo bewijzend voor het bestaan van een endogene dispositie, als de „Abhandlungen aus dem Bundesgesundheitsamt" (l.c.) dit doen.

Wij begonnen deze beschouwingen met aan te nemen, dat er a priori — in bepaalde gevallen — een verhoogde vatbaarheid voor encephalitis postvaccinalis bestaat. Wij zijn nog steeds deze mening toegedaan, ofschoon wij bij de door ons gegeven voorbeelden de aandacht uitdrukkelijk gevestigd hebben op een eventueel aanwezig zijn van exogene invloeden. Wij hebben dit met opzet gedaan, omdat de voorstanders van de endogene genese aan deze exogene invloeden in hun beschouwingen over het familiaire voorkomen dikwijls geen aandacht schenken. Een nauwgezet onderzoek hiernaar werd veelal niet verricht.

In de literatuur wordt een waarneming beschreven van encephalitis postvaccinalis bij een vrouwelijke *eeneiige tweeling* (DOETSCH 1949). Deze meisjes van $6^1/_2$ jaar oud werden op dezelfde dag ingeënt met dezelfde lymfe, tezamen met een jonger zusje van $2^1/_2$ jaar. De tweeling had geleden aan mazelen, kinkhoest en varicellen, en had bij deze ziekten op precies dezelfde wijze, — tot in details gelijk — gereageerd, evenals bij de inenting tegen difterie. „Slechts" één van de tweeling kreeg een encefalitis. Als men bij het ziek geworden meisje een neurogene dispositie aannam, dan moest men dit ook bij het andere doen, ofschoon een eeneiige tweeling niet absoluut „erbgleich" behoeft te zijn. Beide kinderen hadden echter steeds concordant gereageerd. Een endogene dispositie, slechts bij één van hen aanwezig, was dan ook onwaarschijnlijk! De encefalitis werd daarom verklaard door het manifest worden van een latent aanwezige — door het vaccinevirus geactiveerde — neurotrope infectie, die slechts aanwezig was bij het ziek geworden meisje. Een „exogene genese" volgens DOETSCH!

Met het oog op de „constitutionele genese" van encephalitis postvac-

cinalis ging EHRENGUT (1958) na, of men door het vergelijken van het beloop van de vaccinatiereactie bij tweelingparen een indruk kon krijgen, in hoeverre dit door endogene componenten wordt beïnvloed. Hij onderzocht 14 eeneiige en 46 twee-eiige tweelingparen na een primovaccinatie. Van de eerste groep reageerde 64 %, van de tweede 63 % concordant.

Ook de reactie na revaccinatie bepaalde hij bij respectievelijk 21 éeneiige en 22 twee-eiige tweelingparen. Bij de eerste groep reageerde slechts 52%, bij de tweede 81 % concordant! Uit dit resultaat concludeerde Ehrengut, dat endogene factoren geen duidelijk merkbare invloed op het beloop van de reactie hadden uitgeoefend.

Het probleem van een endogene dispositie kunnen wij nog op andere wijze benaderen. Wij kunnen nagaan of in de familie van de patiënten aandoeningen van het zenuwstelsel of andere ziekten in meer dan normale frequentie voorkomen, vergeleken met de overige bevolking. In dit verband wijzen wij op een onderzoek naar de invloed van endogene factoren bij een andere aandoening van het zenuwstelsel, namelijk de paralytische vorm van poliomyelitis, door WITKOP-OOSTENRIJK (1955) verricht. Zij vond het volgende:

a. Het consanguïniteitspercentage (neef-nicht huwelijken) van de ouders van de patiënten was significant groter dan van de gemiddelde bevolking;
b. In de groep van de patiënten met hun familieleden kwam duidelijk een „te veel" aan allerlei ziekten en aandoeningen (bijvoorbeeld astma, urticaria, eczeem, enuresis nocturna, myopie, ulcus ventriculi et duodeni, nervositas, congenitale hartafwijkingen, epilepsie, debilitas mentis, psychosen, meningitis) naar voren, in vergelijking met de controlegroep. Deze „belasting" van de patiëntengroep was significant groter. Ook voor bepaalde aandoeningen afzonderlijk werden statistisch significante verschillen gevonden, zoals voor: enuresis nocturna (significant op het 1 %-punt), nervositas (op het 1 %-punt), urticaria (op het 5 %-punt), psychosen (op het 1 %-punt), congenitale hartafwijkingen (op het 5 %-punt).

Er leek een gemeenschappelijk aanknopingspunt naar voren te komen: het verband, dat vele van deze ziekten hebben met het centrale zenuwstelsel.

WITKOP-OOSTENRIJK neemt een endogene factor aan, die voor een grotere vulnerabiliteit van dit zenuwstelsel verantwoordelijk kan worden gesteld. Zij kon door een stamboomonderzoek aantonen, dat deze factor langs recessieve weg werd overgeërfd.

H. MÜLLER (1958) merkte tot zijn schrik op, dat gewoonlijk broertjes en zusjes van encefalitispatiëntjes in de grootste gemoedsrust werden ingeent. Echter zonder enige schade! Hij stelde daarom een onderzoek in naar het belang van een eventuele „neurogene dispositie" voor de genese van encephalitis postvaccinalis; 1164 familieleden van 81 encephalitis postvaccinalispatiëntjes werden onderzocht op het voorkomen van aandoeningen van het c.z.s. (ziektegevallen, waarbij convulsies optraden zonder liquorafwijkingen en/of waarbij epilepsie in het spel bleek te zijn, werden niet tot de encephalitis postvaccinalis gerekend). Alle door vaatstoornissen ver-

oorzaakte uitvalverschijnselen werden hierbij ook buiten beschouwing gelaten. Hij vergeleek zijn uitkomsten met die van RIES (1953), die volgens overeenkomstige principes 56 willekeurige families met 848 leden had onderzocht ter vergelijking met een groep meningitis-patiënten en hun bloedverwanten. In de „patiëntengroep" vond Müller bij 2,1 % aandoeningen zoals psychosen, chorea, meningitis, encefalitis, poliomyelitis, tumor en krampen tegen 1,9 % in de controlegroep van RIES; dit verschil is niet significant. Diabetes werd in de patiëntengroep echter 11 maal opgegeven; dit is bij 1 % van de onderzochten. De frequentie bij de bevolking bedroeg 2–5 ‰; er werd dus in de patiëntengroep duidelijk te veel diabetes gevonden.

Er zijn derhalve aanwijzingen, géén bewijzen, van een invloed van endogene factoren. H. MÜLLER concludeert, dat de enige vaststaande dispositie door de leeftijd wordt bepaald.

HERRLICH et al. (1956) deden een overeenkomstig onderzoek bij 78 patiënten met 937 familieleden. Zij kwamen tot de conclusie: „dasz die konstitutionelle Belastung für das Zustandekommen einer postvakzinalen Enzephalitis im Einzelfall zwar von Bedeutung sein kann, dasz sie aber für die Gesamtzahl der Fälle nicht ausschlaggebend ist".

SILLEVIS SMITT (1951, 1952) wijst voortdurend op het belang van deze endogene factoren voor de genese van allerlei aandoeningen van het c.z.s. De ontstekingachtige aandoeningen, na infectieziekten bijvoorbeeld, zijn „Auslesekrankheiten". De frequentie wordt bepaald door een „electiviteit", aangezien slechts een klein percentage van diegenen, die aan infectie hebben bloot gestaan, de hersenaandoening krijgen. Hieruit blijkt wel, dat men met een endogene predispositie rekening moet houden. Deze laatste is het, die bepaalt of uiteindelijk het c.z.s. aan het ziekteproces meedoet.

Zijn er nu, behalve het veelvuldig voorkomen van allerlei ziekten bij de enteling en zijn familie, nog andere kentekenen, waaruit men tot het bestaan van een verhoogde vatbaarheid zou kunnen concluderen? In sommige families zijn bepaalde zenuwziekten overerfelijk. De „gezonde" en „gezond blijvende" leden van dergelijke families kunnen bepaalde afwijkingen tonen, heredo-anomalieën, die men als equivalenten zou kunnen beschouwen van de symptomen van hun zieke verwanten. Deze heredo-anomalieën, geïsoleerd voorkomende stigmata, kunnen dus wijzen op een zenuwstelsel met een groter dan normale vulnerabiliteit voor allerlei invloeden.

Van deze geïsoleerde stigmata degenerationes worden de volgende genoemd:

1. morfologische: de belangrijkste hiervan vormen tezamen de zogenaamde status dysraphicus (BREMER 1926). SILLEVIS SMITT beschreef dit beeld in 1946 en L. BIJL (1956) wijdde hieraan een uitvoerig proefschrift.
2. vegetatieve: bijvoorbeeld astma, migraine, angioneurosen.
3. psychische: psychische anomalieën.

Hebben deze stigmata inderdaad enige betekenis voor het vaststellen van het al of niet aanwezig zijn van een endogene dispositie? En zo ja, hoe

groot is deze betekenis? KEUTER (1959) verrichtte hiernaar een uitgebreid familie-onderzoek, waarbij ook op het vóórkomen van ziekten werd gelet.

Zijn patiëntengroep telde 2484 personen (109 patiënten in 107 families), zijn eigen controlegroep 895 (52 families). Tevens maakte Keuter gebruik van de resultaten van een onderzoek van Van der Wiel, om soortgelijke redenen gedaan bij 50 willekeurige families (971 personen), zodat zijn controlegroep ten slotte 102 families met 1866 personen groot was. Drie generaties werden onderzocht: de grootouders, de generatie van de ouders en die van de patiënt (beperkt tot het gezin, waaruit de patiënt voortkwam).

Uit het onderzoek bleek, dat er een grotere belasting bestond in de families van de encefalitisgroep voor:

1. dysrafische stigmata,
2. neurologische afwijkingen,
3. psychiatrische afwijkingen,
4. epileptische manifestaties,
5. allergische verschijnselen,
6. endocrien-diëncefale stigmata,
7. sommige interne afwijkingen (hartgebreken, reumatoïde arthritis),
8. allerlei andere degeneratieve stigmata.

Wanneer men deze verschillen tussen de encefalitis- en de controlegroep statistisch analyseert, blijken de dysrafische stigmata significant meer voor te komen in de generatie van de ouders en van de patiënt.

Hiermede wordt gesuggereerd dat personen met dysrafische stigmata na vaccinatie een groter risico lopen voor het verkrijgen van een e.p.v. dan anderen, die deze stigmata niet tonen.

Over het verrichte onderzoek hebben wij echter de volgende opmerkingen:

1. Naar onze mening is het patiëntenmateriaal onvoldoende geselecteerd:
   a. Dit materiaal beperkte zich niet alleen tot de ziektegevallen, ingedeeld in de rubrieken I en II (zekere en nagenoeg zekere encephalitis postvaccinalis). Ook patiënten, later door de K.E.C. in de rubrieken III en IV („50 % zekere gevallen", en gevallen, waarbij de diagnose niet geheel uit te sluiten is) ondergebracht, vindt men genoemd (blz. 26, 27, 84 en 85 van het proefschrift).
   b. Het materiaal omvat ook zuigelingen, zodat het nog heterogener wordt en bestaat uit hen, die symptomen hebben gehad van een encephalopathia (post-)vaccinalis (zuigelingen) en degenen, die geleden hebben aan een microglia-encefalitis (kleuters en volwassenen).
   Keuter zelf is van mening, dat men van twee verschillende ziektebeelden kan spreken, zoals uit zijn eerste stelling blijkt. Ons inziens mochten deze beide groepen dan ook niet bij elkaar genomen worden.
   c. Enkele kinderen, als zuigelingen geënt, bleken bij het onderzoek, dat noodgedwongen enkele jaren na hun ziekte plaatsvond, epileptische

manifestaties te tonen, die als rest van de doorgemaakte encephalitis postvaccinalis werden beschouwd. Op blz. 62 e.v. hebben wij uiteengezet, dat ten tijde van de vaccinatiereactie het initiale insult kan optreden, zonder dat er dus sprake is van een encephalitis postvaccinalis.
Wij hebben dan van het begin af aan met een epilepsie te maken gehad. Ons inziens is dit bij enkele patiëntjes van Keuter het geval geweest.

d. Zuigeling no. 2/50 kreeg tegelijk met haar pokkenvaccinatie een injectie tegen kinkhoest en difterie. Het is bekend, dat na een dergelijke inspuiting een encefalopathie kan optreden! Dit kind had later als rest een epilepsie.

2. Het lijkt ons toe, dat de controlegroep niet voldoende representatief is. De helft van de patiënten toch is afkomstig uit de provincies Noord-Brabant en Limburg, terwijl wij de indruk krijgen, dat de controlegroep hoofdzakelijk afkomstig is van „boven de grote rivieren" en dan nog voor een groot gedeelte uit Utrecht. Naar onze mening worden daardoor de beide groepen moeilijker met elkaar vergelijkbaar (Nanning 1960).

In verband met deze opmerkingen menen wij de volgende conclusies te mogen trekken:

a. Het onderzoek had eigenlijk geen betrekking op de betekenis van endogene factoren voor het ontstaan van een encephalitis postvaccinalis, maar op de betekenis van deze factoren voor het ontstaan van cerebrale complicaties na vaccinatie.
b. De resultaten van het onderzoek komen, voor wat betreft het meer vóórkomen van diverse aandoeningen in de patiëntengroep, tot op zekere hoogte overeen met die van Witkop-Oostenrijk, H. Müller en Herrlich et al., waardoor men wellicht tóch enige waarde moet hechten aan de betekenis van de dysrafische stigmata, als exponent van een endogene dispositie. Deze waarde zal groter worden wanneer, behalve deze stigmata, verschillende ziekten bij de enteling en zijn familie „meer dan normaal" voorkomen.

Wij menen, dat de kans om na de primovaccinatie encefalitis te krijgen in niet te verwaarlozen mate verhoogd is bij personen, in wier families duidelijk veel ziekten (ook andere dan die van het centrale zenuwstelsel) voorkomen, wanneer zij zelf behoren tot de categorie, die de volksmond betitelt met de naam „kneusjes".

In verschillende gevallen zal men de vaccinatie gecontra-indiceerd achten, dan wel deze alléén uitvoeren, wanneer speciale voorzorgsmaatregelen worden getroffen.

Vindt men een degeneratieve, dysrafische habitus (Bijl 1956) bij een gezonde enteling uit een gezonde familie, dan zal men ons inziens in het algemeen wel tot primovaccinatie mogen besluiten.

Wij geven de volgende beschrijving van een gezonde dysrafische familie; de degeneratieve stigmata zijn cursief gedrukt:

Mevrouw A., [1]) een 35 jaar oude V-para, beviel in 1953 van een éénei̇ge tweeling, waarvan de ene partner een anencefaal was; de andere toonde merkwaardige afwijkingen, zoals die bij het type Klippel–Feil zijn beschreven, terwijl er een lichte hydrocefalus bestond en een spina bifida aperta ter hoogte van L I, en de vingers van beide handen krom waren.

De eerste graviditeit was wegens weeënzwakte met de tang getermineerd. De volgende zwangerschap eindigde met een spontane abortus van twee maanden, de daarop volgende met de geboorte van een gezond kind. Daarna kreeg de vrouw opnieuw een abortus, vier jaar later de bovenbeschreven tweelinggeboorte, die na drie jaar opnieuw door een miskraam van twee maanden werd gevolgd!

Het familie-onderzoek, dat door Bijl werd verricht, bracht vele degeneratieve stigmata aan het licht.

Vader: sterke *acrocyanose*, niet verdwijnend in de warmte, opmerkelijk *rechte wervelkolom, sacrale hypertrichose*, aanduiding van typische *holvoet*.

Röntgenologisch wordt een *sacralisatie* van L V aan de rechterzijde gevonden met gecompenseerde scoliose.

Moeder: duidelijke *acrocyanose*, sterke *pedes plani;* op de röntgenfoto wordt een *spina bifida occulta* van S I gezien.

Eerste kind: *sterke acrocyanose, sterke beharing langs gehele wervelkolom*, in het bijzonder tussen de beide scapulae en in de lumbosacraalstreek; duidelijk *pedes plani, tal van kleine dysrafische stigmata;* röntgenologisch: *spina bifida* van S I, S II en L V.

Tweede kind: *acrocyanose*, zelfde *beharingstopografie* als zijn broertje; röntgenologisch: *spina bifida* S I, *boog van Cervicale VII is niet normaal gevormd.*

Familie-anamnese: De moeder is het 4e kind uit een gezond gezin. Zij heeft een broer en vijf zusjes. De vader is gezond, de moeder heeft hypertensie. De oudste zuster heeft eens een anencefaal kind ter wereld gebracht; haar twee andere kinderen zijn gezond.

Een andere zuster heeft drie kinderen, waarvan één voetafwijkingen heeft.

De twee andere zusters zijn ongetrouwd, de broer is gehuwd, heeft geen kinderen.

De vader kon weinig gegevens verstrekken. Zijn moeder zou een zeer korte hals hebben gehad, zijn broers en zusters zijn geëmigreerd.

Samenvatting: een gezin bestaande uit vader, moeder en twee kinderen met vele stigmata degenerationes, volgens sommigen wijzend op een vulnerabiliteit van het centrale zenuwstelsel, waarin een tweeling wordt geboren, waarvan de ene partner *anencefaal* is, de andere een lichte *hydrocefalie*, een *spina bifida aperta* en andere degeneratieve kenmerken heeft. De verdere familie toont anamnestisch ook afwijkingen.

De vader en moeder zouden als zuigeling zijn ingeënt, wat ons echter onwaarschijnlijk lijkt. Beiden werden vóór 1920 geboren en tot 1927 bestond de algemene gewoonte, eerst op de kleuterleeftijd te vaccineren. De beide zoons zijn op de zuigelingenleeftijd ingeënt: de vader, een beroepsmilitair, is verscheidene malen gerevaccineerd, zonder dat zich complicaties voordeden.

Wij hebben nagegaan of er bij de door ons op blz. 142 e.v. beschreven gezinnen, waarin zich verschillende gevallen van postvaccinale encefalitis bij kinderen hadden voorgedaan, bepaalde aandoeningen of afwijkingen

---

[1]) L. M. Bauwens, Misvorming bij een éénei̇ge tweeling. *Ned. T. Geneesk.* (1954) **98**, 3304.

waren te vinden, zoals boven omschreven. Bovendien werd gelet op *exogene* factoren.

Alleen het 2e en het 3e gezin konden worden onderzocht.

1. *Gezin B. te H.* Familie-onderzoek in 1956/57.
Het lichamelijk onderzoek op het voorkomen van stigmata, dat door de Utrechtse Neurologische kliniek zou gebeuren, kon helaas niet plaatsvinden door het plotselinge vertrek van het gezin. Een anamnese is echter volledig opgenomen; bovendien werd van alle aanwezige gezinsleden een E.E.G. gemaakt [1]).
*Vader*, 49 jaar. Van beroep kelner. Zeer *nerveus*. Af en toe last van *migraine* en *eczeem*. Heeft een *maag-* en *galblaasoperatie* ondergaan. Opleiding: lager onderwijs. Revaccinatie: heftige versnelde reactie. E.E.G.: het beeld is voor deze leeftijd waarschijnlijk niet als pathologisch te beschouwen.
*Moeder*, 45 jaar. Altijd gezond. Opleiding L.O. 5 klassen. Revaccinatie: Heftige versnelde reactie.
E.E.G.: Geen afwijkingen.
*J. J.*, 22 jaar, *driftig*, *nerveus*. Tot zijn 12e jaar aan *eczeem* geleden. In militaire dienst rugklachten gekregen. Uitslag röntgenologisch onderzoek: M. SCHEUERMANN, S-vormige *thoracolumbale scoliose*. Opleiding: lager onderwijs; vakschool voor kelner. In militaire dienst primovaccinatie. Matige algemene reactie. Geëmigreerd.
*J. G.*, 21 jaar. Op 3-jarige leeftijd heftige *keelontsteking*, waarvoor opname plaatsvond in een ziekenhuis. Goed gezond, goedgekeurd voor militaire dienst. Nooit opgekomen wegens emigratie. Opleiding L.O., landbouwvakschool (gedeeltelijk). Bij primovaccinatie zeer heftige algemene reactie gehad.
*F. Th.*,18 jaar. Achtmaandskind geweest. Had bij de geboorte „*waterzucht*". De moeder had veel vruchtwater. Als zuigeling *dauwworm* gehad, waarvoor opname in een ziekenhuis noodzakelijk was. Op 6-jarige leeftijd in aansluiting aan mazelen, „*croup*" gekregen, waarvoor hij eveneens werd opgenomen. Hij is *nerveus* en een *nagelbijter*. Goedgekeurd voor militaire dienst. Opleiding L.O., kon M.U.L.O. niet halen. Heeft na primovaccinatie een matige algemene reactie gehad, werkte toen gewoon door.
E.E.G.: Dit E.E.G. toonde geen duidelijke afwijkingen Het lijkt veel op dat van zijn broer D. C.
*C. H.*, 17 jaar. (Twijfelachtig geval van encephalitis postvaccinalis.) Als baby *longontsteking* gehad. Is zeer *nerveus*. Menarche 13e jaar. Heeft na primovaccinatie een sterke algemene reactie gehad met twijfelachtige verschijnselen van encephalitis postvaccinalis.
E.E.G.: Dit E.E.G. had een betrekkelijk laag voltage en relatief veel langzame activiteit van theta- en deltafrequenties. Duidelijke afwijkingen werden echter niet gezien.
*D. C.*, 16 jaar. Geen bijzondere ziekten. Is zeer *nerveus*. Heeft speciaal onderwijs genoten, omdat hij een „*leesblinde*" was. Bepaalde letters kan hij niet goed van elkaar onderscheiden. Is nu op de avondambachtsschool. Heeft op de primovaccinatie met een heftige langdurige algemene reactie gereageerd.
E.E.G.: Geen duidelijke afwijkingen.
*A. D.*, 14 jaar. Geen bijzondere ziekten. *Viel flauw bij de vaccinatie*. Is echter een „kalm type". Opleiding: L.O. Is thans op de huishoudschool voor een opleiding tot kinderverzorgster. Toonde na primovaccinatie geen abnormale reacties.
E E.G.: Wat onregelmatig en vrij vlak, zonder duidelijke afwijkingen.
*J.*, 12 jaar. Geen bijzondere ziekten gehad. Net als haar zuster A.D. een „kalm

---

[1]) Dit geschiedde door Dr. O. Magnus van de Ursula Kliniek te Wassenaar.

type". Opleiding: Zit in de laatste klas van de lagere school. Reactie op de primovaccinatie: niet te bed geweest ondanks koorts.
E.E.G.: geen afwijkingen.
*B.*, 11 jaar. (Encephalitis postvaccinalis.) Heeft behalve mazelen, difterie en kinkhoest gehad. „*Vaak aan de keel*", zodat zijn amandelen geknipt moesten worden. Is een rustig kind. Hij is net als zijn broer D. C. een „*leesblinde*". Is nu van de bijzondere school af en kan gewoon lager onderwijs volgen. Reactie op primovaccinatie: Kreeg een postvaccinale encefalitis.
E.E.G. ($2^1/_2$ week na ontslag uit het ziekenhuis): geen duidelijke afwijkingen. Er was relatief sterke frontale beta-activiteit. Tijdens hyperventilatie werd er activiteit van 14 per seconde gevonden.
*A.*, 10 jaar. Geen bijzondere ziekten gehad. Kan goed leren. Zit in de 5e klas van de lagere school. Reactie op primovaccinatie: Is zeer ziek geweest.
E.E.G.: Geen afwijkingen. Het vertoont overeenkomst met dat van B. Bij hyperventilatie trad er een ritme van 13–14 per seconde op.
*L.*, 8 jaar. (Vermoedelijk geval van encephalitis postvaccinalis.) L. is na een *kunstmatig op gang gebrachte partus geboren*, aangezien de graviditeit te lang duurde. Woog meer dan 9 pond. Heeft geen bijzondere ziekten gehad. *Is linkshandig*. Opleiding: L.O. Reactie op primovaccinatie: Is zeer ziek geweest; heeft neurologische afwijkingen gehad.
E.E.G.: Geen afwijkingen. Opvallend was, dat dit kind reeds spontaan activiteit van 13–14 per seconde vertoonde.
*V.*, 5 jaar. (Encephalitis postvaccinalis.) Geen bijzondere ziekten gehad. Woog bij de geboorte, die overigens vlot verliep, 8 pond en 3 ons. Zit op de kleuterschool. Reactie op primovaccinatie: Werd opgenomen met verschijnselen van een encephalitis postvaccinalis.
E.E.G.: Veel theta-activiteit van relatief hoog voltage (tot 250 microvolt). Het is hierdoor waarschijnlijk als abnormaal te beschouwen; het wijst op een stoornis van de hersenstam. Specifieke epileptische verschijnselen werden niet gezien. Het E.E.G. werd gemaakt ruim een maand na de opname in een ziekenhuis. Patiëntje was nog niet hersteld.

Wat betreft de anamnese van de overige familie valt het volgende te vermelden:
Familie van vaders kant:
De vader is op 73-jarige leeftijd overleden aan *carcinoom*.
De moeder is 76 jaar en heeft een *beroerte* gehad.
Er zijn twee broers en een zuster. De twee broers hebben eveneens een operatie ondergaan voor een *ulcus ventriculi*. In het gezin kwamen geen stuipen voor, geen zenuwziekten, geen epilepsie.
Familie van moeders kant:
De vader kuurt op 70-jarige leeftijd voor een *caverneuze longtuberculose*. Hij is *nerveus*, druk van natuur. Een zuster van hem is *in een krankzinnigengesticht overleden*. Van haar vier kinderen zijn er twee aan *mazelen gestorven*. De twee anderen waren „*vreemd*".
De moeder is 65 jaar oud. Zij is viermaal geopereerd aan een *watergezwel* (waarschijnlijk een ovariaalcyste). Zij is *nerveus* en krijgt dikwijls *hysterische aanvallen*, waarbij zij met *zelfmoord* dreigt. Zij had dikwijls hooglopende ruzies met haar echtgenoot. Zij is een jaar opgenomen geweest in een zenuwinrichting. Er zijn twee broers, die gezond zijn.
Uitwendige omstandigheden: Tijdens de periode, waarin de vaccinaties plaatsvonden, moesten alle leden van het gezin een enorme activiteit ontwikkelen, zodat men 's avonds doodmoe was. Naast de normale werkzaamheden, die in verband met de financiën tot op het laatste ogenblik moesten voortduren, moesten veel zaken worden geregeld, waardoor het gezin tot laat in de avond in touw was. In het huis werd gebivakkeerd daar het meubilair van de hand was gedaan.

Gezocht werd naar een eventueel bestaande gezinsinfectie, aangezien de ziektegevallen vrijwel gelijktijdig waren opgetreden. Van ieder gezinslid werden een keelwat en feces virologisch onderzocht (weefselkweek en babymuizen, bebroed kippeëi) met negatief resultaat. Daar er in de buurt geen ziekten voorkwamen en het gezin bij de vaccinatie goed gezond was, werd in verband met de aan-

TABEL 44.

*Encephalitis postvaccinalis in een gezin met toxoplasma-infectie* [1])

TABLE 44.

*Postvaccinal encephalitis. Familial incidence and toxoplasmosis*

| Naam gezinsleden<br>Members | Datum bloedafname<br>Date of serum sample | Reactie van Sabin–Feldman<br>Sabin-Feldman reaction | Complementsbindingsreactie<br>Complement fixation test |
|---|---|---|---|
| 1. Vader<br>Father | 9-1-1957 | 1 : 64 | — |
| 2. Moeder<br>Mother | idem | 1 : 128 | 1 : 2 |
| 3. J. J. | geëmigreerd<br>emigrated | | |
| 4. J. G. | geëmigreerd<br>emigrated | | |
| 5. F. Th. | 9-1-1957 | 1 : 64 | 1 : 2 |
| 6. C. H. (twijfelachtig geval van e.p.v.)<br>C. H. (dubious case of postvaccinal encephalitis) | idem | 1 : 128 | 1 : 4 |
| 7. D. C. | idem | 1 : 64 | — |
| 8. A. D. | idem | 1 : 2048 | 1 : 256 |
| 9. J. | idem | — | — |
| 10. B. (e.p.v.-patiënt)<br>B. (unequivocal case of postvaccinal encephalitis) | 23-1-1957 | — | — |
| 11. A. | 9-1-1957 | — | — |
| 12. L. (vermoedelijk geval van e.p.v.)<br>L. (probable case of postvaccinal encephalitis) | idem | — | — |
| 13. V. (e.p.v.-patiënt)<br>V. (unequivocal case of postvaccinal encephalitis) | idem | 1 : 4 | — |
| Idem | 23-1-1957 | 1 : 4 | — |
| 14. Kat<br>Cat | 23-1-1957 | 1 : 4 | — |

[1]) De reacties werden verricht door Dr. O. Makstenieks van het Laboratorium voor Microbiologie van de Rijksuniversiteit te Leiden.

wezigheid van een nogal zwerflustige kater aan de mogelijkheid van een toxoplasma-infectie gedacht. Het resultaat van het onderzoek van de afgenomen serummonsters, aangegeven in tabel 44 was even onverwacht als merkwaardig. Het histologisch onderzoek van de kat viel negatief uit.
Het resultaat van het bloedonderzoek laat zien dat in dit gezin een toxoplasma-infectie heerste. De positieve complementbindingsreactie bij vier van de gezinsleden wijst erop, dat het proces nog niet tot rust was gekomen. Ook het ,,twijfelachtige geval" van encephalitis postvaccinalis, C. H., had een positieve complementbindingsreactie. Het is niet onaannemelijk, dat de infectie met toxoplasma bijgedragen had tot de ,,cerebrale reactie". Merkwaardig was dan, dat A. D., met de hoogste titers, niet abnormaal op de vaccinatie had gereageerd, en B. en L., respectievelijk een zeker en een vermoedelijk geval, negatieve reacties toonden.
Bij V., het andere patiëntje met ,,zeker e.p.v.", toonde de Sabin–Feldman-reactie een lage titer (1 : 4). De reactie kan als specifiek worden beschouwd voor een toxoplasma-infectie (Mas Bakal 1960); negatieve en lage titers sluiten een infectie niet uit. (Eindrapport adviescommissie van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. inzake het toxoplasmosisvraagstuk, Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde, **103**, no. 7 van februari 1959, blz. 355). Juist in verband met de andere ,,positieve gezinsleden", mogen wij een infectie bij V. veronderstellen, en voor B. en L. niet uitsluiten.
Samenvattend kunnen wij het volgende zeggen: Een gezin waarin één twijfelachtig, één vermoedelijk, en twee zekere gevallen van encephalitis postvaccinalis zijn voorgekomen na primovaccinaties [1]), die bij de verschillende gezinsleden met enige dagen tussenpoos werden verricht, waarbij twee verschillende vaccines werden gebruikt. De drie oudste kinderen waren enige maanden eerder onder gunstiger omstandigheden gevaccineerd. Er waren aanwijzingen voor het bestaan van een endogene dispositie.
Daarnaast echter bestond een zeer duidelijke geestelijke en lichamelijke stress, en een gezinsinfectie met toxoplasma.

2. *Gezin C. te A.:*
Familie-onderzoek in 1958.
Van dit gezin kon behalve een anamnestisch, ook een volledig lichamelijk onderzoek plaatsvinden; bovendien werd van elk gezinslid een E.E.G. gemaakt [2]).
*Vader*, 52 jaar. Adjudant van Politie.
Gezond. Donor van de bloedtransfusiedienst. Is nooit ziek geweest. Bij het lichamelijk onderzoek worden behalve een ,,forse adipositas" geen afwijkingen gevonden. Geen degeneratieve stigmata. Neurologisch worden geen bijzonderheden gevonden.
E.E.G.: Het patroon doet jeugdiger aan dan de leeftijd doet verwachten. Er zijn lichte stoornissen, die hoogstens wijzen op een weinig stabiele hersenstam.
*Moeder*, 51 jaar. Als kind verpleegd geweest in een kindersanatorium voor *tuberculose*; geopereerd wegens *otitis media*. Enkele jaren geleden heeft zij een *galblaasoperatie* ondergaan. Zij heeft geen klachten meer en houdt geen dieet. Zij is ,,verder nooit ziek geweest". Bij het lichamelijke onderzoek worden bij deze kleine vrouw (1,64 m) een wat versterkte *thoracale kyfose* en een *lumbale scoliose* gevonden. Er zijn varices aan de benen. De *patellairreflex links is hoger dan rechts*.

---

[1]) Hoogstwaarschijnlijk waren de vaccinaties verricht door éénzelfde verpleegster van een Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst.
[2]) Het onderzoek geschiedde in de neurologische afdeling van het Militair Hospitaal te Utrecht door Dr. J. C. Gathier. De elektro-encefalogrammen werden door Dr. A. J. R. Simons gemaakt en geïnterpreteerd.

E.E.G.: Het patroon doet jeugdiger aan dan de leeftijd doet verwachten. Er zijn lichte stoornissen in de rechter en linker temporaalstreek (aspecifiek).
*C.*, dochter, 25 jaar. Geëmigreerd. Altijd gezond geweest. Heeft op haar primovaccinatie, op 21-jarige leeftijd ondergaan, niet abnormaal gereageerd.
*A.*, zoon, 24 jaar. In 1955 in militaire dienst *encephalitis postvaccinalis*. Tweemaal *hersenschudding* gehad: in 1944 en 1945.
In 1944 is hij even bewusteloos geweest en moest 3 weken het bed houden. In 1945 ,,een gat in het hoofd gevallen''. Had hierna vaak last van *hoofdpijn*, zo zelfs, dat een inwonend medisch student hem de primovaccinatie afraadde! Merkwaardig is, dat hij na zijn encefalitis nog alleen maar hoofdpijn heeft, wanneer hij lang overwerkt!
Opleiding: L.O. Vlot doorlopen. H.B.S. A 5e klas, gezakt voor het eindexamen, toen in militaire dienst gegaan. Werkt nu.
Bij het lichamelijke onderzoek worden, op een enigszins *ogivaal verhemelte* en een enigszins versterkte *thoracale kyfose* na, geen bijzonderheden gevonden. Neurologisch onderzoek: geen bijzonderheden.
E.E.G.: Zeer licht gestoorde meso-diëncefale functie.
*H.*, zoon, 23 jaar. Is eveneens in militaire dienst gevaccineerd, 5 dagen vóór zijn broer. Geen complicaties. Hij is *allergisch*; krijgt ieder voorjaar eczeemplekjes om de mondhoeken, die na gebruik van antallergan verdwijnen. Verder altijd gezond geweest.
Opleiding: L.O. vlot doorlopen, 4 jaar H.B.S.
Lichamelijk onderzoek: geen duidelijke bijzonderheden. Neurologisch worden wat lage reflexen aan armen en benen gevonden.
E.E.G.: Matig gestoorde meso-diëncefale functie.
*I.*, dochter, 19 jaar. In 1958 *encephalitis postvaccinalis*.
Altijd gezond geweest. Heeft de dag na de inenting ,,griep'' gekregen. Was flink verkouden en had last van het licht; geen keelklachten. Enkele dagen later kwam de pokpuist op.
Opleiding: L.O. vlot doorlopen; Mulo.
Lichamelijk onderzoek: enigszins *hoog palatum*, geringe *thoracale kyfose*.
Neurologisch: geen bijzonderheden.
E.E.G.: nog sterk gestoorde meso-diëncefale functie. Röntgenfoto lumbosacrale wervelkolom; geen spina bifida. Heterotopie L 5.
*W.*, dochter, 17 jaar.
Altijd gezond geweest. Ingeënt als zuigeling.
Opleiding: L.O. vlot; moet eindexamen Mulo doen.
Lichamelijk onderzoek: enigszins versterkte *thoracale kyfose* en aanduiding van *acrocyanose*. Neurologisch: geen bijzonderheden.
E.E.G.: normaal.

## Familie-anamnese

*Familie van vaders kant:*

De vader is op 65-jarige leeftijd ,,aan het hart'' gestorven, de moeder overleed op 81-jarige leeftijd aan een *carcinoma uteri*.
Er zijn 3 broers en 2 halfzusters.
Twee broers zijn in de oorlog overleden; de overigen zijn gezond.
Neven en nichten: geen bijzonderheden.

*Familie van moeders kant:*

Vader en moeder leven nog, en zijn respectievelijk 84 en 85 jaar oud.
Er zijn 6 zusters en één broer. Als enige bijzonderheid kan worden verteld, dat een zuster op 3-jarige leeftijd in 1908 kinderverlamming heeft gehad, waarvan ze een verlamd been heeft overgehouden.

Merkwaardig is de uitslag van de elektro-encefalogrammen. De vader en de moeder hadden beiden een jeugdiger patroon dan met de leeftijd overeenkwam. Van alle gezinsleden bleek slechts bij één het E.E.G. geheel normaal te zijn.

*De anderen geleken allen op elkaar en wezen op functiestoornissen in de cerebrale regulatie, die hier dus familiair optraden! Het is verleidelijk om aan te nemen, dat deze stoornissen als een predisponerend moment hebben gewerkt bij het ontstaan van de encephalitis postvaccinalis.*

*Exogene factoren*

Ten tijde van de encefalitis van A. in december 1955 kwamen nòch in het garnizoen, nòch bij het onderdeel waarbij A. ingedeeld was, abnormaal veel infectieziekten voor. Het bij A. verrichte virologische onderzoek van keelwat, feces en bloed viel negatief uit.
In zijn anamnese komt wèl tweemaal een trauma voor, dat beide malen een commotio zou hebben veroorzaakt. Een grotere vulnerabiliteit van de hersenen zou hiervan het resultaat geweest *kunnen* zijn.
Ten tijde van de encefalitis van J. in februari 1958 kan als enige exogene factor, die als een weerstandsverzwakkend moment gewerkt zou kunnen hebben, de „verkoudheid" worden genoemd. Het gezin woonde in een moderne flat. Er waren geen huisdieren. In de omgeving kwamen enkele mazelengevallen voor.

*Samenvatting*

Een gezin, bestaande uit vader, moeder, 3 dochters en 2 zoons, waarin twee zekere gevallen van encephalitis postvaccinalis zijn voorgekomen bij volwassenen met een tussenpoos van 26 maanden.
Bij het lichamelijke onderzoek werden geen duidelijke stigmata degenerationes gevonden. Alleen bij het elektro-encefalografisch onderzoek werden familiaire functie-stoornissen gevonden, welke in oorzakelijk verband zouden kunnen worden gebracht met de genese van de encephalitis postvaccinalis.
Het is niet geheel onaannemelijk, dat in één geval een jaren geleden tweemaal plaats gehad hebbend schedeltrauma het centrale zenuwstelsel meer vulnerabel heeft gemaakt, en dat in het tweede geval een onmiddellijk na de vaccinatie opgetreden verkoudheid als weerstandsverzwakkend moment een rol bij het uitbreken van de encephalitis postvaccinalis heeft gespeeld.

De gewetensvolle vaccinateur komt dikwijls voor een dilemma te staan, wanneer hij in bepaalde situaties een „belast persoon" of een „kneusje" moet inenten, en uit moet maken, hoe groot de risico's zijn ten opzichte van het krijgen van encephalitis postvaccinalis enerzijds en pokken anderzijds. Valt dit laatste risico nog enigermate te schatten, van het eerste weet men alleen, dat het verhoogd is. Bovendien, hoe zwaar moet men een factor laten wegen, als een levenspositie in een tropisch land of een emigratie wordt overwogen? Daarbij moet men nog bedenken, dat het onderzoek naar de betekenis van endogene factoren voor het ontstaan van een encephalitis postvaccinalis bij families plaatsvond, die met elkaar werden vergeleken. In werkelijkheid onderzocht men dus een *familiaire* dispositie, die men dan op de enkeling — enteling betrekt. Dit is niet geheel juist. Bij de enteling hebben wij te maken met een *persoonlijke* dispositie die in de loop van het leven veranderen kan, ten gunste of ten ongunste.

Men kan nu eenmaal een dispositie niet meten. Met de ernst en het aan-

tal van de kenmerken neemt weliswaar de kans toe, dat deze groter wordt, doch zekerheid hieromtrent hebben wij niet. Onbekend is ook in hoeverre voorzorgsmaatregelen een verhoogde kans kunnen compenseren. In dergelijke gevallen kan men slechts opportunistisch handelen.

In deze opvatting worden wij gesterkt door de onderstaande gevallen.

1. Een beroepsofficier werd op advies van een commissie van specialisten uitgesloten van de voor militairen verplicht gestelde primovaccinatie. Zijn twee broers waren onder behandeling voor epilepsie (grand mal). De keuring door de commissie had op zijn eigen verzoek plaatsgehad. Solliciterende naar een opleiding in het buitenland verneemt hij, dat hij hiervoor niet in aanmerking komt, aangezien voor uitzending een pokkenvaccinatie is vereist. Hij laat zich „elders" vaccineren, waarbij geen complicaties optreden.
2. Een veldprediker wordt bij de keuring voor indiensttreding meteen uitgesloten van de primovaccinatie in verband met diverse afwijkingen wijzende op een endogene dispositie. Ook hij liet zich, daar hij naar de tropen wenste te worden uitgezonden, „elders" vaccineren, waarbij zich geen complicaties voordeden.
3. Een recruut dient een verzoek in om vrijstelling van vaccinatie, aangezien hij uit een familie stamt, waarin veel neurologische en psychiatrische afwijkingen voorkwamen. Zo had een tante zelfmoord gepleegd, en was de vader opgenomen geweest in een krankzinnigeninrichting. Een andere tante was aan een neurologische aandoening, welke met verlammingen gepaard ging, overleden. Zowel van vaders als van moeders kant was het gezin belast.
   Betrokkene wordt enkele maanden later voor onderzoek door bovengenoemde commissie van specialisten opgeroepen, die de vaccinatie inderdaad gecontra-indiceerd achtten. Het bleek echter, dat de betrokken recruut zich intussen had laten vaccineren, aangezien hij voor zijn kameraden niet wilde onderdoen!

Verschillende auteurs hecht(t)en in het algemeen dan ook weinig betekenis aan de dispositie, zoals bijvoorbeeld Van Bouwdijk Bastiaanse: „Het zijn meestal gezonde gave kinderen, die ziek worden" [1]).
Keyzer en Nieuwenhuis (l.c.) entten tijdens de massavaccinaties te Tilburg in 1947 200 achterlijke kinderen in. Ofschoon de encefalitis-frequentie toen zeer hoog was, kreeg geen van de kinderen, die als gepredisponeerd golden, de aandoening. De auteurs stonden dan ook zeer sceptisch tegenover de betekenis van een endogene dispositie. Dit doet ook Meunier (1937).

Wij hebben ons afgevraagd of ook bij de zuigeling — op de leeftijd, waarop deze thans wordt gevaccineerd (3 maanden) — rekening moet worden gehouden met een predispositie. Het vaststellen hiervan aan de hand van

---

[1]) Mondelinge mededeling.

bepaalde kenmerken is dikwijls niet mogelijk, aangezien vele daarvan eerst op oudere leeftijd duidelijk worden.

Familie-onderzoek zou dan weer noodzakelijk zijn. Dit is in de praktijk ondoenlijk en ons inziens ook niet noodzakelijk. Wij kunnen de vraag namelijk ook anders stellen: „Bestaat deze grotere vulnerabiliteit van het centrale zenuwstelsel óók voor de zuigeling, die op grond van zijn leeftijd minder vatbaar is?"

Wij zijn van mening, dat er voor hem op de leeftijd van drie maanden praktisch géén contra-indicaties bestaan. Een uitzondering dient misschien gemaakt te worden voor cerebrale geboortetraumata. Een kinderarts echter heeft ons, tot onze verwondering, medegedeeld dat hij zelfs in deze gevallen de inenting verrichtte, zij het na een profylactische inspuiting van 5 ml normaal gammaglobuline.

Wij hebben thans de *aangeboren* dispositie besproken en komen nu tot de vraag of voorafgaande aandoeningen, traumata, de constitutie zodanig kunnen veranderen, dat er een blijvende predispositie voor encephalitis postvaccinalis ontstaat. (Wanneer constitutionele eigenschappen door uitwendige invloeden *tijdelijk* worden veranderd, spreken wij van *conditie*.)

Ludo van Bogaert (1950) hecht in dit opzicht veel waarde aan voorafgaande schedeltraumata, aandoeningen van het centrale zenuwstelsel en andere ziekten. Deze zouden „de weg kunnen banen" voor de een of andere vorm van encefalitis, bijvoorbeeld na een angina, respiratoire infecties, exanthematische ziekten of na vaccinatie. Er ontstaat een „neural weakening" van het zenuwweefsel, met een neiging later op dezelfde manier te reageren. De weefsels hebben een „biologic memory". In verband hiermede spreekt Van Bogaert van een neuro-allergie. Ter illustratie geeft hij enkele voorbeelden.

Tezamen met Borremans en Couvreur beschrijft Van Bogaert een meisje, dat op de leeftijd van 5 weken een hoofdtrauma had gehad en op 5-jarige leeftijd tijdens een angina cerebrale verschijnselen had getoond. Op 7-jarige leeftijd kreeg zij, na een exantheem dezelfde cerebrale verschijnselen als tijdens de angina.

Door een bijzondere gevoeligheid van het centrale zenuwstelsel kan zich het ziekteproces bij exanthematische ziekten uitsluitend in de hersenen afspelen. Er ontstaat dan wel een encefalitis, doch geen exantheem. Van Bogaert geeft ook hiervan enkele voorbeelden.

Na een doorgemaakte poliomyelitis kan zich jaren later na pokkenvaccinatie, een neurologische aandoening ontwikkelen, gelokaliseerd in hetzelfde segment van het ruggemerg (Piette en Van Bogaert 1956): biologic memory! „. . . . . c'est le segment troublé par une ancienne poliomyélite, qui appelle à son niveau la réaction neurale jennerienne", schrijven de auteurs. Het „trauma favorisant" zou anatomische veranderingen kunnen hebben gegeven, en blijvende vaatstoornissen, die de sensibilisatie kunnen verklaren.

Breme (1933) beschrijft een kind van 14 maanden, dat na vaccinatie een myelitis kreeg, een voor deze leeftijd ongewone lokalisatie. Toen het kind een half jaar oud was, had het een poliomyelitis doorstaan.

Ook André-Balisaux (1953) wijst op de invloed van traumata; niet alleen somatische doch ook psychische en toxische-infectieuze kunnen het „terrain" blijvend veranderen en sensibiliseren.

Bij hersenonderzoek van patiënten, aan encephalitis postvaccinalis overleden, vindt men inderdaad in cerebro af en toe oude afwijkingen, bijvoorbeeld littekens. Onlangs heeft De Vries (1960) hier nog op gewezen. Het aantal mededelingen in de literatuur over de blijvende verandering van de dispositie ten aanzien van encephalitis postvaccinalis, veroorzaakt door traumata en andere invloeden, is echter betrekkelijk gering. Veelal wordt slechts op theoretische gronden deze mogelijkheid aangenomen; de diverse publikaties betreffen meestal juist de *kortdurende tijdelijke* verandering, dus de conditie.

Elste (1955) neemt eveneens de mogelijkheid van „bahnende" noxen op theoretische gronden aan.

Mikulowski (1959), die sinds 1928 de encephalitis postvaccinalis bestudeert, is ook van mening, dat verschillende infectieziekten kunnen predisponeren.

Herrlich et al. (1956) gingen bij hun 78 patiënten na, welke aandoeningen een blijvende invloed op de dispositie uitgeoefend zouden kunnen hebben. Zij kwamen tot: 1 maal krampen en 2 maal een — overigens dubieus — geboortetrauma!

Wij hebben een willekeurig materiaal op deze gegevens doorzocht en vonden het volgende:

*Kinderen onder de 2 jaar:*

Totaal aantal gevallen: 22.
Geen gegevens: 3.
Geen predisponerende aandoeningen: 16.
Eventueel predisponerende aandoeningen: 3,
te weten: 1. geboortetrauma: tangverlossing;
kwam met gebroken arm ter wereld;
huilde niet direct.
2. vroeggeboorte, gewicht $3^1/_2$ pond; huilde niet direct.
3. hoofdtrauma enige maanden voor de vaccinatie; waarschijnlijk *geen* commotio.

*Kinderen boven de 2 jaar en volwassenen:*

Totaal aantal gevallen: 37.
Geen gegevens: 5.
Geen predisponerende aandoeningen: 25.
Eventueel predisponerende aandoeningen: 7,

te weten: 1. vroeggeboorte, 5 weken te vroeg.
2. op de leeftijd van 7 maanden een meningitis gehad, eerst na 9 maanden volledig herstel.
3. 10 jaar geleden een commotio cerebri ( ?).
4. twee maal een commotio cerebri gehad, 11 en 10 jaar geleden.
5. „enige jaren" geleden commotio cerebri gehad.
6. dubieus geboortetrauma bij partus serotinus.
7. dubieus geboortetrauma tijdens tweelinggeboorte, waarbij één kind overleed.

Wij hebben aan bovenstaande gegevens betrekkelijk weinig, wanneer wij de risico's van een primovaccinatie willen bepalen bij iemand, die ons bijvoorbeeld vertelt vroeger een meningitis of een encefalitis te hebben doorgemaakt, of wanneer wij een revaccinatie overwegen bij iemand, die na zijn eerste enting een encephalitis postvaccinalis heeft gehad. Wij komen op deze moeilijkheden terug, wanneer wij de profylaxe behandelen. Thans willen we reeds zeggen, dat wij *in het algemeen* een commotio, een poliomyelitis, een meningitis of encefalitis in de anamnese niet als een contra-indicatie beschouwen, wanneer de betrokkene althans niet hierna aan het sukkelen is gegaan.

In de meeste gevallen nemen wij dan aan, dat de door de genoemde traumata en aandoeningen eventueel ontstane dispositie in de loop der jaren weer verdwenen is.

## B. De betekenis van uitwendige factoren

### 1. *De zogenaamde geografische factor*

De geografische verspreiding van encephalitis postvaccinalis *schijnt* in epidemiologisch opzicht markant te zijn. LHERMITTE (1950) spreekt van „les caprices de sa répartition géographique".

In bepaalde landen, zoals ons land, Engeland, Duitsland, Oostenrijk, Zweden en Noorwegen, schijnt de ziekte meer voor te komen dan bijvoorbeeld in Denemarken, Frankrijk, Zwitserland, Italië, Spanje. In tropische landen, zoals India en Indonesië, waar jaarlijks miljoenen inentingen worden verricht, is zij praktisch onbekend.

De geografische verspreiding [1]) heeft iets mysterieus. Zo vormt bijvoorbeeld Denemarken met een buitengewoon lage frequentie (1 à 2 gevallen per jaar), gelegen te midden van landen als Engeland, Nederland, Duitsland, Noorwegen en Zweden, met een hoge morbiditeit, een raadsel. Blijkbaar houdt de ziekte zich hier in haar uitbreiding aan de landsgrenzen!

Wij hebben geprobeerd deze geografische factor in haar wezen te analyseren. Bestaat zij inderdaad, of is zij slechts schijnbaar?

---

[1]) Voor frequentiecijfers in diverse landen wordt de lezer verwezen naar de meergenoemde publikatie van het Westduitse Gesundheitsamt en het Bull. W.H.O. 1947/48 no. 1.

Wij menen dat hierbij de volgende factoren een rol kunnen spelen.

a. De leeftijdsdispositie.
b. Het aantal revaccinaties.
c. De rasdispositie.
d. Klimaatsinvloeden.
e. De aandacht, die men in verschillende landen aan het ziektebeeld besteedt.
f. De passieve immuniteit van de zuigeling.
g. Het gebruikte vaccin.
h. De criteria, die men aan de diagnose stelt.

Wij zullen deze factoren achtereenvolgens bespreken.

a. *De leeftijdsdispositie*

De frequentie zal worden beïnvloed door de leeftijd waarop men in de betrokken landen pleegt in te enten. Dit is, na al hetgeen over de leeftijdsdispositie gezegd is, zonder meer duidelijk.
*Voorbeeld:* In Duitsland en Engeland (inenting van zuigelingen) was omstreeks 1930 de frequentie 10–20 maal lager dan in Nederland (inenting van kleuters). Nu in Nederland vóór het einde van het eerste levensjaar wordt gevaccineerd, zijn de verhoudingen meer in overeenstemming met elkaar.

b. *Het aantal revaccinaties*

In verschillende landen was en is het niet de gewoonte, in de statistieken onderscheid te maken tussen primo- en revaccinaties.

Wanneer Dolgopol et al. (1955) mededelen, dat tijdens de massavaccinaties in 1947 te New York de encefalitisfrequentie slechts 1 op 100.000 bedroeg, vermelden de auteurs er niet bij, dat het hier hoofdzakelijk revaccinaties betrof! Uit hun beschrijving van het histopathologisch onderzoek van vier gevallen blijkt, dat men hier met typische revaccinatie-encefalitiden te maken had. Hoe meer revaccinaties er in het vaccinatietotaal zijn inbegrepen, hoe lager de frequentie.

Ook in Frankrijk [1]) zou de morbiditeit veel lager zijn dan in Nederland. De meer genoemde publikatie van het Westduitse „Gesundheitsamt" deelde mede, dat in 1946 op 5 miljoen entingen tijdens massavaccinatie 15 gevallen werden geconstateerd, dat is 1 op 333.333. Ook hier werden primo- en revaccinaties samengeteld.

De getallen van Bénard (1948) doen echter vermoeden, dat de frequentie niet veel lager is dan in Nederland. Hij geeft een overzicht over de routine-inentingen verricht in het jaar 1947 met de complicaties, die daarbij in enkele departementen optraden:

Departement Aisne: 9861 primo- en 10.876 revaccinaties.
Complicaties: 2 gevallen van meningitis ten gevolge van vaccinatie.

---

[1]) Wij herinneren aan de vroegere gewoonte de pasgeborene in te enten.

Departement Maine et Loire:
5556 primo- en 8757 revaccinaties.
Complicaties: 4 gevallen van encephalitis postvaccinalis met 2 sterfgevallen onder zuigelingen.

Departement Vienne: 4317 primo- en 7589 revaccinaties, verscheidene gevallen van encephalitis postvaccinalis met 3 sterfgevallen onder zuigelingen.

c. *De rasdispositie*

Wanneer men een rasdispositie aanneemt, zou men kunnen veronderstellen, dat in bepaalde streken de frequentie van de encephalitis postvaccinalis hierdoor mede wordt bepaald. Gegevens hieromtrent zijn echter niet bekend.

d. *Klimaatsinvloeden*

Over het algemeen kan men zeggen, dat de postvaccinale encefalitis, volgens de huidige beschikbare gegevens althans, in de gematigde luchtstreken meer voorkomt dan in de warme. Het is dus mogelijk dat klimaatsinvloeden een rol spelen. Nauwkeurige gegevens zijn ook hier niet beschikbaar. Als men deze invloeden aanneemt, dan wordt de lage frequentie van Denemarken nog moeilijker te verklaren.

e. *De aandacht, die men in de verschillende landen aan het ziektebeeld besteedt*

Deze aandacht is van vele factoren afhankelijk. In landen — en hiertoe behoren juist de tropische gebieden, waar een lage frequentie zou heersen — waar de pokken endemisch voorkomen en men het kwaad en de desastreuze gevolgen van een epidemie uit eigen aanschouwing kent, zal men over de complicaties van een vaccinatie heel anders oordelen dan in die landen, waar het pokkengevaar klein is, waar de gewetensclausule bestaat en waar de tegenstanders van immunisaties er wel voor zorgen, dat de aandacht geen moment verslapt.

In deze tropische gebieden is de kindersterfte bovendien hoog en behoeft de dood van een gevaccineerde zuigeling niet op te vallen; deze wordt ook op een andere wijze aanvaard dan in de meer „beschaafde" gematigde luchtstreken. Men is daar nog in het stadium, waarin Nederland enkele decennia geleden verkeerde.

Ons inziens speelt verder een rol de gebrekkige medische voorziening van diverse streken, waar de medicus bovendien niet zelf vaccineert, doch dit aan een daarvoor opgeleide kracht moet overlaten, die ook — voor zover dit gebeurt — de vaccinatiereactie afleest.

Wij moeten bekennen, dat wij in onze Indië-periode, op kleine buiten-

posten geplaatst, waar men juist met de „vaccinatieregeling" [1]) te maken had, geen aandacht aan postvaccinale encefalitis hebben besteed. Wij konden dat onmogelijk doen in een gebied, dat een derde tot de helft van de oppervlakte van Nederland besloeg. Ook onze vaccinateur, die het gebied verzorgde, was niet op de hoogte met het ziektebeeld. Bovendien: „encephalitis postvaccinalis kwam niet voor in Nederlands-Indië" werd gezegd, zoals men dat in de jaren tachtig ook van de typhus abdominalis meende. [2]) Toch zijn er enkele gevallen aangegeven. Het is merkwaardig, dat deze afkomstig waren uit de steden ofwel gemeld waren door de geneeskundige diensten van grote maatschappijen. De diagnose was dus gesteld onder omstandigheden, waar een goede geneeskundige verzorging bestond.

Sim (1935) beschreef een postvaccinale cerebrale complicatie bij een driejarig Chinees meisje in een stadje op Java. Tien dagen post vaccinationem zou het kind ziek zijn geworden, waarbij het suffer en suffer werd; tevens traden neurologische verschijnselen op. Twintig dagen post vaccinationem overleed het.

Koperberg (1939) deed op een Afdelingsvergadering van Sumatra's Oostkust mededeling van een geval van encephalitis postvaccinalis bij een éénjarig meisje.

De Kleine Encephalitis Commissie, die de ziektegeschiedenis toegezonden kreeg, plaatste dit geval in rubriek II.

Verhaart (1941), die een overzicht gaf van cerebrale aandoeningen in de Bataviase Universiteitskliniek over de periode van 1 januari 1932 – 31 december 1940, deelde mede, dat in zijn materiaal 6 maal de diagnose „encephalitis postvaccinalis" was gesteld. Helaas weten wij niet hoeveel primovaccinaties er in die tijd zijn verricht. Wij kunnen deze wel schatten. Batavia had toen ongeveer een 300.000–330.000 inwoners; wanneer men het aantal geboorten op 12–13.000 per jaar stelt, wat zeker hoog is, dan werden in 9 jaar tijds 115.000 kinderen ter wereld gebracht. Wanneer men nu aanneemt, dat deze allen werden ingeënt, komt men, althans voor Batavia, tot een frequentie van 6 op 115.000, dat is 1 op 19.000. . . . een frequentie van dezelfde grootte als die van 0-jarigen in Nederland.

In het Medisch Maandblad van 1 februari 1949 troffen wij verder een verslag aan van de Kringvergadering te Palembang, waarin mededeling werd gedaan van *enige* cerebrale aandoeningen na massavaccinaties tegen pokken van personeel van grote oliemaatschappijen op Sumatra.

Ten slotte wordt nog medegedeeld, dat Platte zich eerst in 1927 in Neder-

---

[1]) De „vaccinatieregeling" omvatte de voorschriften betreffende de primo- en revaccinatie van de bevolking, die door gediplomeerde, zgn. mantri-vaccinateurs, gebeurde. Deze regeling had betrekking op de primovaccinatie van de zuigeling zodra deze de leeftijd van twee maanden had bereikt en de revaccinatie van de rest van de bevolking éénmaal in de 7 à 10 jaar.

[2]) Dr. R. F. J. Wijckerheld Bisdom in het Handboek voor den Officier van Gezondheid van het Koninklijk Nederlandsch-Indische Leger, deel I, blz. 7.

land midden in de „encefalitis-periode" bewust werd, dat hij in 1919 te Makassar, een stadje op Celebes, waarschijnlijk een geval van encephalitis postvaccinalis had gezien.

Het is onze overtuiging dat, naarmate de geneeskundige voorzieningen in de „onderontwikkelde gebieden", waartoe de tropische landen behoren, beter worden, er hoe langer hoe meer gevallen van postvaccinale encefalitis zullen worden gediagnostiseerd.

Hieruit concluderen wij, dat ten minste in het voormalige Nederlands Oost-Indië, de frequentie van encephalitis postvaccinalis hoger was dan gedacht werd (op grond van oude en onvoldoende gegevens). Wanneer het eerste geval maar gediagnostiseerd en gepubliceerd is!

Nossel en Rabkin deden in 1956 mededeling van de eerste twee gediagnostiseerde gevallen in Zuid-Afrika, opgetreden in Kaapstad na een vaccinatiecampagne. In 1957 werden daarop 5 nieuwe gevallen gepubliceerd (Griffiths en Proctor), waarvan één patho-histologisch bevestigd werd, het eerste in Zuid-Afrika!

State Draganesco en I. Olteano meldden in 1948 de eerste gevallen in Roemenië en deelden verder mede, dat na de oorlog er hoe langer hoe meer voorkwamen.

Kesmahinder Singh (1951) meldde een geval in Singapore.

f. *De passieve immuniteit van de zuigeling*

Het is mogelijk, dat in landen, waar men zich niet alleen beperkt heeft tot het voorschrijven van de primovaccinatie doch waar de bevolking ook regelmatig wordt gerevaccineerd en de zuigeling zo spoedig mogelijk na de geboorte wordt ingeënt, door de van de moeder meegekregen immuniteit de frequentie van de encephalitis postvaccinalis in gunstige zin wordt beïnvloed.

g. *Het gebruikte vaccin*

De in de verschillende landen gebruikte vaccins zijn afkomstig van verschillende stammen. Deze kunnen een verschillend grote rol spelen bij het ontstaan van encephalitis postvaccinalis. Wij gaan niet verder in op dit probleem, dat elders uitvoerig zal worden behandeld.

h. *De criteria, die men aan de diagnose stelt*

Hierover behoeft niet verder te worden uitgeweid.

Uit hetgeen gezegd is moge blijken, dat door ons min of meer getwijfeld wordt aan deze vrij algemeen aanvaarde geografische factor. Wij menen dat haar betekenis niet zo groot is, als door sommigen wordt aangenomen.

Wanneer er geen betrouwbare nieuwe statistieken door de Overheid worden aangelegd, wanneer men dus af moet gaan op enkele persoonlijke publikaties of op termen als „komt zelden voor", „wordt slechts een enkele maal gezien" en dergelijke, krijgt men nooit een juiste indruk van de frequentie. De ziektegevallen behoren te zijn onderverdeeld in die na primo- en die na revaccinaties. Het vaccinatietotaal dient eveneens gesplitst te zijn in het aantal primo- en revaccinaties.

In Spanje zou encephalitis postvaccinalis onbekend zijn. De meergenoemde publikatie van het Westduitse Gesundheitsamt meldt echter: Spanje, geen gegevens.

In Denemarken zou encephalitis postvaccinalis zeer zelden zijn voorgekomen. Jaarlijks zouden 2 gevallen bij kleuters worden gezien, aangezien in dit land vrij algemeen (volgens de enquête van het Westduitse Gesundheitsamt) geënt wordt vóór het naar school gaan. Dit lijkt ons onwaarschijnlijk toe, daar dan in Denemarken de leeftijdsdispositie verstek zou laten gaan. Wij zijn echter helaas niet in het bezit van statistieken van dit land, die aan onze bovengestelde eisen voldoen en wij hebben deze ook niet in de literatuur kunnen vinden.

## 2. *De zogenaamde plaatselijke factor*

In een bepaald land kunnen grote regionale verschillen in de frequentie van encephalitis postvaccinalis optreden.

In het begin van het onderzoek in Nederland met betrekking tot de encephalitis postvaccinalis was men van mening, dat de frequentie in de

TABEL 45.

*Groepsvorming bij postvaccinale encefalitis (naar Hemmes) in 1924–1927*

TABLE 45.

*Grouping in postvaccinal encephalitis (after Hemmes) in 1924–1927*

| Jaar<br>Year | Maand<br>Month | Plaats<br>Place | Aantal ziekte-gevallen<br>No. of cases | Gemiddeld aantal levend geborenen per jaar (1924–1928) *a*)<br>Average no. live births per year (1924–1928) *a*) |
|---|---|---|---|---|
| 1924 | sept.<br>Sept. | Beverwijk | 2 | 237 |
| 1925 | maart<br>March | Herwijnen | 2 | 44 |
| 1925 | maart<br>March | Wormer-Jisp | 4 | 113 |
| 1926 | maart<br>March | Oosterend (Fr.) | 2 | 26 |
| 1926 | maart<br>March | Rotsterhaule (Fr.) | 2 | 6 |
| 1927 | febr.<br>Febr. | Oranjepolder (Naaldwijk) | 2 | 12 |
| 1927 | maart<br>March | Oosterblokker | 2 | 26 |
| 1927 | maart<br>March | Hattem | 3 | 109 |
| 1927 | juni–juli<br>June–July | Goes | 4 | 189 |

*a*) In die jaren bestond nog de indirecte vaccinatiedwang, zodat het aantal geboorten per jaar het aantal vaccinaties benadert.

*a*) In these years there was still indirect pressure to vaccinate, so that the number of births per year approaches the number of vaccinations.

TABEL 46.

*„Haardvorming" bij encephalitis postvaccinalis in Nederland van 1924 tot 1959*

TABLE 46.

*„Grouping" in postvaccinal encephalitis in the Netherlands from 1924 to 1959*

| Plaatsnaam<br>Place | Jaar<br>Year | Inentingsdatum<br>Date of vaccination | Aantal entelingen<br>No. of vaccinations | Aantal ziektegevallen<br>No. of cases | Vaccine<br>Vaccine | Naam vaccinateur<br>Name of vaccinator |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Rotsterhaule-Rottum (gemeente Schoterland Fr.) | 1924 | 6 febr.<br>6 Febr. | 55 | 2 | Leiden 2/1919 | A. |
| Rotsterhaule | 1926 | 9 maart<br>9 March | — | 2 | Amsterdam 30/1925 | B. |
| 2. Marken | 1924 | 7 juni<br>7 June | — | 1 | Amsterdam 17/1921 | C. |
| Marken | 1929 | 17 sept.<br>17 Sept. | 36 | 3 | Amsterdam 7/1929 | allen door D.<br>all by D. |
| 3. Beverwijk | 1924 | 16, 17, 18 sept.<br>16, 17 and 18 Sept. | 7 | 2 | Amsterdam 29/1922 | allen door E.<br>all by E. |
| Beverwijk | 1929 | 24 sept.<br>24 Sept. | — | 1 | Amsterdam 8/1929 | waarschijnlijk E.<br>probably E. |
| 4. Tholen | 1924 | 16 sept.<br>16 Sept. | — | 1 | Amsterdam 29/1922 | F. |
| | 1925 | 12 maart<br>12 March | 17 | 1 | *Amsterdam 15/1924* | G. |
| | 1925 | 18 juni<br>18 June | — | 1 | Amsterdam 14A/1920 | hoogstwaarsch. F.<br>very probably F. |
| | 1927 | 23 febr.<br>23 Febr. | — | 1 | Amsterdam 43/1925 | F. |
| 5. Herwijnen | 1925 | 7 maart<br>7 March | 40 | 2 | *Amsterdam 15/1924* | H. |
| 6. Geersdijk (gem. Wissekerke Z.) | 1925 | 10 maart<br>10 March | 12 | 1 | *Amsterdam 15/1924* | I. |
| Geersdijk | 1927 | 21 april<br>21 April | — | 1 | Amsterdam 10/1925 | I. |
| 7. Standdaarbuiten (gem. Klundert N-B.) | 1925 | 7 april<br>7 April | — | 1 | Amsterdam 10/1924 | J. |
| Klundert | 1926 | 26 maart<br>26 March | 80 | 1 | Amsterdam 10/1923 | J. |
| 8. Goes | 1927 | 16 juni<br>16 June | — | 1 | Amsterdam 13/1926 | K. |
| | | 2 juli<br>2 July | — | 3 | Amsterdam 12/1927 | L. |
| 9. Hattem | 1927 | 23 maart<br>23 March | 92 | 3 | Amsterdam 6/1926 | M. |
| 10. De Wilp-Nuis (gem. Marum Gr.) | 1929 | 20 en 21 maart<br>20 and 21 March | 50 | 2 | Groningen 1100 | N. |

| Plaatsnaam<br>Place | Jaar<br>Year | Inentings-datum<br>Date of vaccinations | Aantal ente-lingen<br>No. of vacci-nations | Aantal ziekte-gevallen<br>No. of cases | Vaccine<br>Vaccine | Naam vaccinateur<br>Name of vaccinator |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11. Terneuzen | 1939 | — | — | 1 | — | O. |
| Terneuzen | 1940 | 8 juli<br>8 July | In het jaar 1940 werden in Terneuzen totaal 702 vaccinaties verricht<br>In 1940 a total of 702 vaccinations were done in Terneuzen | 1 | Amsterdam No. — | O. |
| | | 8 juli<br>8 July | | 2 | Amsterdam (waarschijnlijk als vorige) (probably same as preceeding) | P. |
| | | 9 juli<br>9 July | | 2 | Amsterdam No. — | O. |
| | | 15 juli<br>15 July | | 3 | Amsterdam No. — | Q. |
| 12. Huizum (gem. Leeuwarden) | 1940 | 20 jan.<br>20 Jan. | — | 1 | Amsterdam No. — | R. |
| Wirdum | 1940 | 15 okt.<br>15 Oct. | 91 | 1 | Amsterdam No. — | S. |
| Wijtgaard (gem. Leeuwarderadeel) | 1941 | 18 febr.<br>18 Febr. | — | 1 | Amsterdam No. — | S. |
| 13. Maartensdijk | 1942 | 13 mei<br>13 May | In het jaar 1942 werden in Maartensdijk totaal 25 primo-vaccinaties verricht<br>In 1942 a total of 25 primary vaccinations were done in Maartensdijk | 1 | Amsterdam No. K 10/'41 | T. |
| | | 12 aug.<br>12 Aug. | | 1 | Amsterdam No. K 10/'41 | T. |
| | | 15 dec.<br>15 Dec. | | 1 | Amsterdam No. — | U. |
| 14. Oosterwolde | 1947 | 25 juni<br>25 June | In het jaar 1947 werden in Oosterwolde in totaal 141 primo-vaccinaties verricht<br>In 1947 a total of 141 primary vaccinations were done in Oosterwolde | 1 | Amsterdam No. — | V. |
| | | 2 juli<br>2 July | | 2 | Amsterdam K 71/'46 | W. |
| 15. Tilburg | 1947 | april—mei<br>April—May | Er werden 16.750 vaccinaties verricht<br>16.750 vaccinations were done | 23 | Diverse vaccines uit Amsterdam<br>several vaccines from Amsterdam | verschill. vacci-nateurs<br>various vaccinators |

| Plaatsnaam<br>Place | Jaar<br>Year | Inentings-datum<br>Date of vaccinations | Aantal ente-lingen<br>No. of vacci-nations | Aantal ziekte-gevallen<br>No. of cases | Vaccine<br>Vaccine | Naam vaccinateur<br>Name of vaccinator |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 16. Tilburg | 1951 | 4 mei<br>4 May | Er werden naar schat-ting 300 primo-vaccinaties verricht | 1 | Amsterdam K 15/'49 | — |
| | | 5 mei<br>5 May | | 1 | Amsterdam K 18/'49 | X. |
| | | 6 mei<br>6 May | | 1 | Amsterdam K 20/'49 | — |
| | | 15 mei<br>15 May | An estima-ted 300 pri-mary vacc. were done | 1 | Amsterdam K 5/'50 | — |
| 17. Roermond-kazerne<br>Roermond barracks | 1951 | 17 mei<br>17 May | 398 primo-* vaccinaties | 2 | *Karbouwen-pok-stof (Bandoeng)* | gevacci-neerd werd door 2 artsen vaccina-tions were done by two vacci-nators |
| 18. Venlo-kazerne<br>Venlo barracks | 1951 | 6 mei<br>6 May | 237 revacci-* naties | 1 | *Idem* | gevacci-neerd werd door 3 artsen vaccina-tions were done by three vacci-nators |
| | | 17 mei<br>17 May | 397 primo-vaccinaties | 5 | *Idem* | |
| 19. Arnhem<br>Bataljon I<br>Arnhem<br>Battallion I | 1951 | 16 mei<br>16 May | naar schat-ting 400 primo-vaccinaties | 2 | *Amsterdam ge-droogde pokstof 25/50-50* | Y. |
| Bataljon II<br>Battallion II | | 16 mei<br>16 May | naar schat-ting 500 primo-vaccinaties | 1 | *Idem* | Z. |
| 20. Zuidlaren-kazerne<br>Zuidlaren barracks | 1957 | 23 okt.<br>23 Oct. | 92 primo-vaccinaties | 1 | R.I.V. no. 5656 | AA. |
| | | | 82 primo-vaccinaties | 1 | Frenkel (kalverhuid) | AA. |
| 21. Amersfoort Bo.-kazerne<br>Amersfoort Bo-barracks | 1958 | 7 febr.<br>7 Febr. | 52 primo-vaccinaties | 1 | R.I.V. no. 5660 | gevacci-neerd werd door 2 artsen vaccina-tions were done by two vacci-nators |
| | | | 85 primo-vaccinaties | | Frenkel (kalverhuid) | |
| | | 3 juli<br>3 July | 110 primo-vaccinaties | 1 | R.I.V. no. 5777 | gevacci-neerd werd door één arts, die ook deel uitmaakte van het team, dat op 7/2 in-entte vaccinator was also member of team which vaccinated on 7/2 |

| Plaatsnaam<br>Place | Jaar<br>Year | Inentingsdatum<br>Date of vaccinations | Aantal entelingen<br>No. of vaccinations | Aantal ziektegevallen<br>No. of cases | Vaccine<br>Vaccine | Naam vaccinateur<br>Name of vaccinator |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. Roermondkazerne | 1958 | 7 nov.<br>7 Nov. | 105 primovaccinaties | 1 | R.I.V. no. 57.103 | BB. |
| Roermond barracks | 1959 | 4 febr.<br>4 Febr. | 53 primovaccinaties | 1 | *Frenkel (tongepitheel)* | CC. |
| | | 8 april<br>8 April | 65 primovaccinaties | 1 | *Frenkel (tongepitheel)* | CC. |

— betekent geen gegevens of niet verder nagegaan. * revaccinaties = revaccinations.
— = no data or not further investigated. * primovaccinaties = primary vaccinations.

kleinere gemeenten — plattelandsgemeenten — hoger zou zijn dan in de grotere steden met een inwonertal van boven de 50.000 (TERBURGH 1930).

Ook de provincies zouden onderling frequentieverschillen tonen. Zo heeft Limburg van oudsher een lage morbiditeit.

In de Duitse landen sprak men van „Bevorzügung der kleinen Orten". Nog in 1938 schrijven KAISER en ZAPPERT: „die Häufung der Enzephalitis postvaccinalis in manchen Gegenden und in kleinen Gemeinden kommt also auch in Oberösterreich deutlich zum Vorschein". HERRLICH et al. (1956) spreken van een „örtliche Disposition".

Het verschijnsel van het tijdelijk plaatselijk voorkomen van een abnormaal groot aantal ziektegevallen heeft altijd de aandacht getrokken. Het wordt algemeen aangeduid als „groepsvorming"; men zou hieraan ook de naam van haardvorming kunnen geven. Deze maakt des te meer indruk naarmate in kortere tijd méér gevallen optreden. Misschien belangrijker nog voor de verklaring van etiologie en pathogenese is een andere soort van haardvorming: het vóórkomen van enkele gevallen gedurende enige jaren achtereen — waarbij soms een jaar kan worden overgeslagen — in streken of gemeenten, waar betrekkelijk weinig wordt gevaccineerd.

Alvorens deze plaatselijke factor nader te analyseren zullen wij enkele voorbeelden geven en enige literatuurgegevens vermelden.

HEMMES (1950) geeft het lijstje van groepsvorming weergegeven in tabel 45.

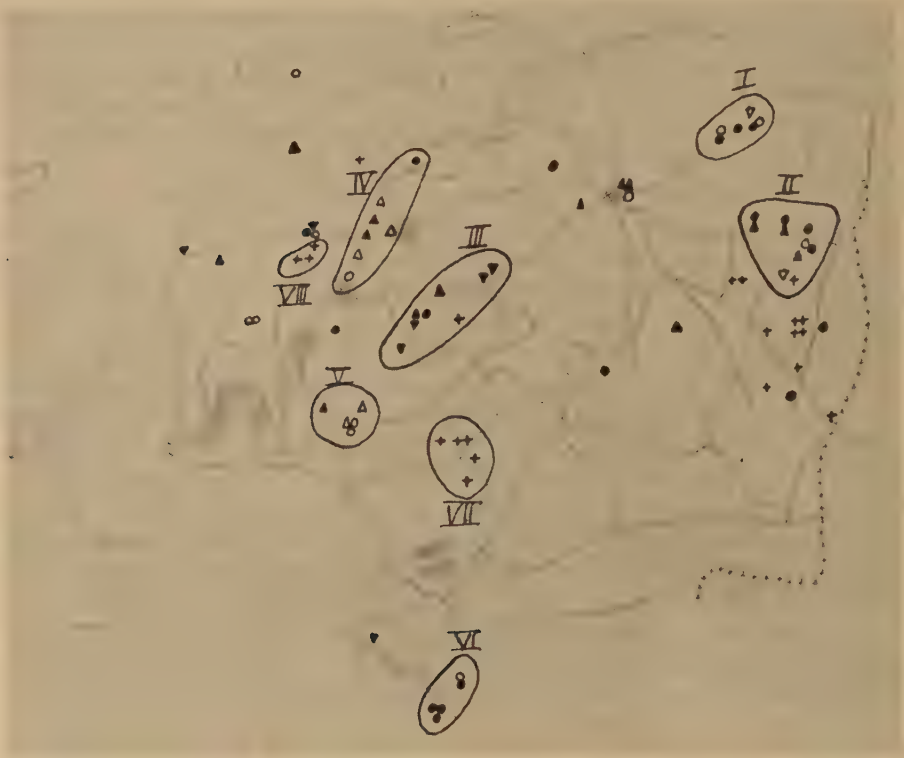
Hemmes merkte op dat, wanneer van de 188 toen bekende gevallen er 23 samen 9 groepjes vormden, dit de een of andere betekenis moest hebben.

Wij hebben een lijst opgemaakt (tabel 46), waarin voorbeelden van haardvorming worden opgegeven, waarbij gedeeltelijk de gegevens van Hemmes werden overgenomen; bovendien worden nieuwere vermeld en zijn ook enkele bijzonderheden opgenomen, die nodig zijn voor de analyse van deze plaatselijke factor.

In onze lijst is reeds aandacht geschonken aan de tweede soort van haardvorming. Beter nog komt deze tot uiting in de getekende kaarten (nrs. 1 tot en met 4), waarop de haarden zijn aangegeven en met Romeinse cijfers genummerd. Met tekentjes is aangegeven in welke jaren de ziekte-

gevallen werden geconstateerd. Bij deze kaarten geven wij de volgende toelichting.

Zij beperken zich vrijwel uitsluitend tot de jaren 1924–1929, voor welke periode alle gevallen werden aangetekend. Over deze periode toch zijn de gegevens, ten gevolge van de activiteiten van de regering en het onderzoek van de Gezondheidsraad, vrijwel volledig; hierdoor wordt een goed beeld verkregen. Zoals reeds uiteengezet zijn de gegevens van de latere jaren onvolledig, bovendien wordt door de vaccinatie van de zuigeling een nieuw element in het geheel gebracht. Deze „tweede soort van haardvorming" van de laatste jaren wordt in het navolgende toegelicht.




KAART no.1.

*Haardvorming in Groningen, Friesland, Drente en Overijsel*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| △ | gevallen | voorgekomen | in | 1924. |
| ▲ | idem | idem | in | 1225. |
| ○ | idem | idem | in | 1926. |
| ● | idem | idem | in | 1927. |
| ▽ | idem | idem | in | 1928. |
| ▼ | idem | idem | in | 1929. |

*Kaart no. I.*

*Haardvorming in Groningen, Friesland, Drente en Overijsel*

*Haard I*

1926, 1927 Farmsum (gemeente Delfzijl).
1926, 1927 Garrelsweer (gemeente Loppersum).
1927 Solwerd (gemeente Appingedam).
1928 Delfzijl.

*Haard II*

1925, 1926, 1927 Winschoten.
1925, 1927 Scheemda.
1925, 1927 Noordbroek.
1927 Oostwold (gemeente Midwolda).
1928 Oude Pekela.

*Haard III*

1925, 1927, 1929 Drachten (gemeente Smallingerland).
1925 Drachtster Compagnie (gemeente Smallingerland).
1929 de Wilp (gemeente Marum).
1929 Nuis (gemeente Marum).
1929 Terwispel (gemeente Opsterland).
(In 1931 kwam nog een geval voor in Bakkeveen, gemeente Opsterland. Dit is met + aangegeven.)

*Haard IV*

1924 Veenwouden (gemeente Dantumadeel).
1924 Bergum (gemeente Tietjerksteradeel).
1924 Wartena (gemeente Idaarderadeel).
1925 Suawoude (gemeente Tietjerksteradeel).
1925 Hardegarijp (gemeente Tietjerksteradeel).
1926 Swichum (gemeente Idaarderadeel).
1927 Dantumawoude (gemeente Dantumadeel).
(In 1923 kwam nog een geval voor in Sybrandahuis in de gemeente Dantumadeel. Dit plaatsje ligt pal ten noorden van IV en is met een + aangegeven.)

*Haard V*

1924 Rottum (gemeente Schoterland).
1924 Rotsterhaule (idem).
1925 Joure (gemeente Haskerland).
1926 Rotsterhaule (gemeente Schoterland) 2 gevallen.

*Haard VI*

1926, 1927 Zwolle.
1927 Hattem, 3 gevallen.

Met kruisjes is een ongenummerde haard aangegeven in de veenstreek bij haard II, die aldaar gevormd werd van 1941 tot en met 1949. Bij de samenstelling werd gebruik gemaakt van enkele — dus *niet geverifieerde* — gevallen van het Centraal Bureau voor de Statistiek.

De ziektegevallen deden zich in de volgende plaatsen voor:

| | |
|---|---|
| 1941, 1945 | Wildervank. |
| 1942 | Buinerveen (gemeente Borger Dr.). |
| 1943 | Ter Apel. |
| 1943 | Musselkanaal. |
| 1943, 1944, 1947, 1949 | Onstwedde. |
| 1947 | Stadskanaal. |
| 1948 | Oude Pekela. |

KAART no. 2.

*Haardvorming in Overijsel en Gelderland*

| | | | |
|---|---|---|---|
| △ | gevallen voorgekomen | in | 1924. |
| ▲ | idem idem | in | 1925. |
| ○ | idem idem | in | 1926. |
| ● | idem idem | in | 1927. |
| ▽ | idem idem | in | 1928. |
| ▼ | idem idem | in | 1929. |

*Haard VII*, op de grens van Drente, Friesland en Overijsel, waarin de ziektegevallen eveneens met kruisjes zijn aangegeven, telt de volgende plaatsjes in Friesland:
1940 en 1941 Noordwolde (gemeente Weststellingwerf).
1941 Weststellingwerf.
in Drente:
1941 Vledder.
in Overijssel:
1942 Steenwijkerwold.

*Haard VIII*, bestaat uit:

1940 Huizum (gemeente Leeuwarden).
1940 Wirdum (gemeente Leeuwarderadeel).
1941 Wijtgaard (gemeente Leeuwarderadeel).

*Kaart no. 2*

*Haardvorming in Overijsel en Gelderland*

*Haard I*

Is haard no. VI op kaart no. 1.

*Haard II* (*Twente*)

1925 Diepenveen.
1926 Twekkelo (gemeente Lonneker).
1927 Driene (idem)
1928, 1929 Enschede.
Niet op de kaart is aangegeven dat in 1932 opnieuw een geval te Lonneker werd geconstateerd.

*Haard III*

1924, 1925 Twello (gemeente Voorst).
1925, 1929 Apeldoorn.
1926, 1929 Deventer.
1926 Hoenderloo (gemeente Apeldoorn).

*Haard IV*

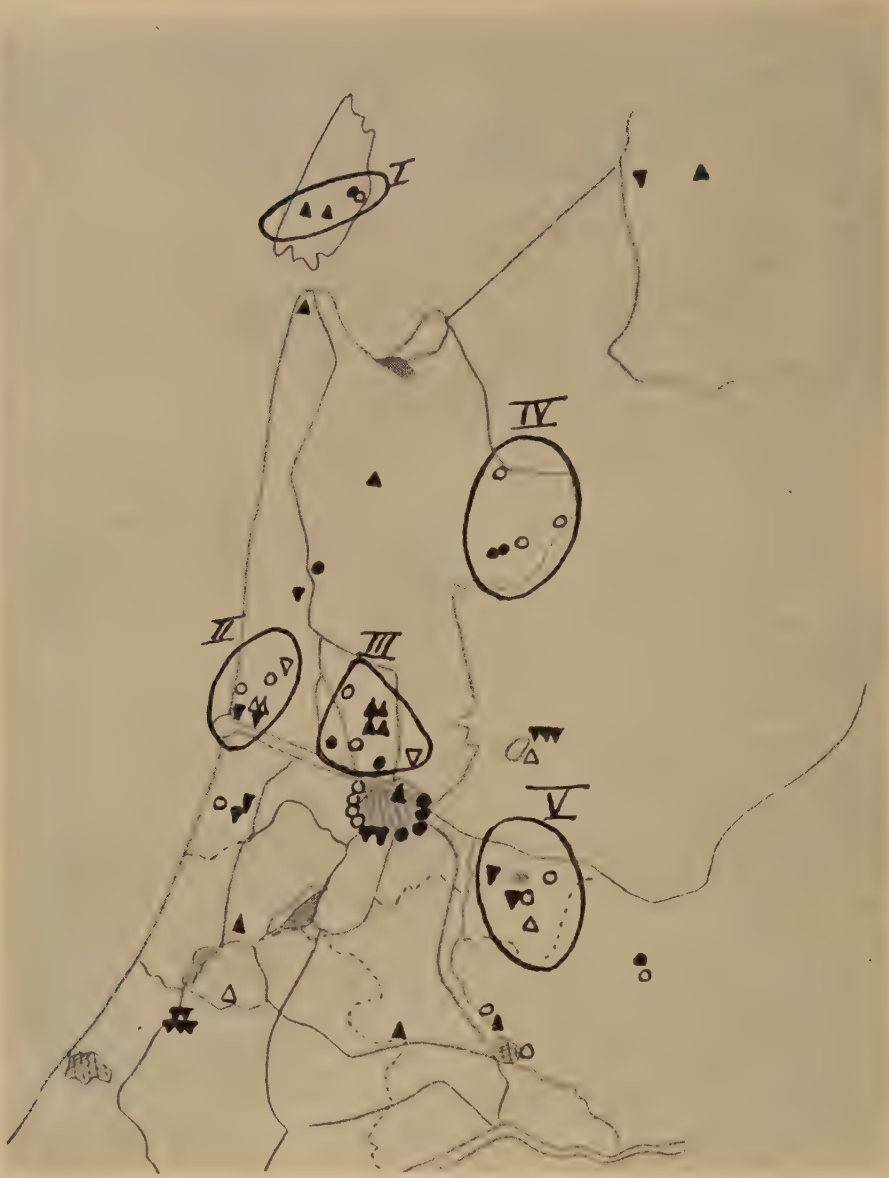
1925 Herwijnen, 2 gevallen.
1927 Zaltbommel.
1927, 1928 Kerkdriel (gemeente Driel G.).

*Kaart no. 3*

*Haardvorming in Noord-Holland*

*Haard I* (*gemeente Texel*)

1925 Zuid-Haffel.
1925 Den Burg.
1926, 1927 Oosterend.




KAART no. 3.

*Haardvorming in N.-Holland*

| | | | |
|---|---|---|---|
| △ | gevallen voorgekomen | in | 1924. |
| ▲ | idem idem | in | 1925. |
| ○ | idem idem | in | 1926. |
| ● | idem idem | in | 1927. |
| ▽ | idem idem | in | 1928. |
| ▼ | idem idem | in | 1929. |

*Haard II*

1924, 1924, 1929 Beverwijk.
1926 Wijk aan Zee.
1926 Heemskerk.
1928 Castricum.
1929 IJmuiden (gemeente Velsen).

*Haard III*

1925 Jisp, twee gevallen.
1925 Wormer, twee gevallen.
1926 Graft.
1927 Westzaan.
1927 Landsmeer.
1928 Broek in Waterland.

*Haard IV*

1926 Medemblik.
1926 Enkhuizen.
1926 Westhout.
1927 Oosterblokker (gemeente Blokker), twee gevallen.

*Haard V ('t Gooi)*

1924 Hilversum.
1926 Huizen.
1926, 1929 Bussum.
1929 Weesp.

*Kaart no. 4*

*Haardvorming in Zeeland, Westelijk Noord-Brabant en op de Zuidhollandse eilanden*

*Haard I*

1925 Ierseke.
1926 Kapelle.
1927 Goes, 4 gevallen.
1929 Schore.

In 1941 deed zich te Goes een geval voor en in 1942 in het dorpje Ovezande (met kruisjes aangegeven).

*Haard II*

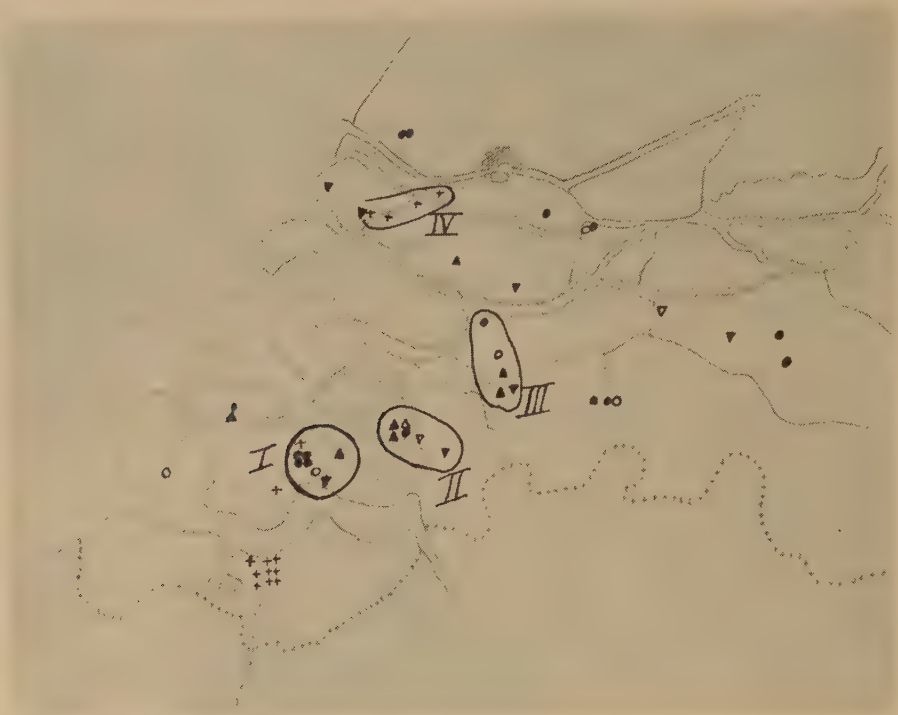
1924, 1925, 1925, 1927 Tholen.
1928 Halsteren (gemeente Bergen op Zoom).
1929 Wouw.

*Haard III*

1925 Standdaarbuiten (gemeente Klundert).
1925, 1929 Oudenbosch.
1926 Klundert.
1927 Willemstad.

*Haard IV*

1939 Poortugaal
1939 Spijkenisse
1939 Abbenbroek
1940 Nieuwenhoorn
} gaande van noord naar zuidwest.




KAART no. 4.

*Haardvorming in Zeeland, Westelijk N.-Brabant en op de Zuidhollandse eilanden*

| | | | |
|---|---|---|---|
| △ | gevallen | voorgekomen | in 1924. |
| ▲ | idem | idem | in 1925. |
| ○ | idem | idem | in 1926. |
| ● | idem | idem | in 1927. |
| ▽ | idem | idem | in 1928. |
| ▼ | idem | idem | in 1129. |

In Zeeuws-Vlaanderen ziet men Terneuzen aangegeven met 9 kruisjes: één geval in 1939, acht in 1940.

Tijdens de massavaccinaties in 1947 in Noord-Brabant en Limburg hebben zich in elk van de volgende kleine dorpjes 2 gevallen voorgedaan: in Gemert, Drunen en Made (alle in Noord-Brabant gelegen). In Limburg deed zich één geval voor te Schinnen, één te Oirsbeek, twee vlak bij elkaar gelegen plaatsjes.

In de buitenlandse literatuur werd deze haard- of groepsvorming ook beschreven, waarbij enige malen een poging werd gedaan een verklaring te geven.

Voorbeelden van haardvorming vindt men in het *Engelse* encefalitisrapport (zie bijvoorbeeld blz. 144). Van 30 september 1927 tot 30 september 1929 deden zich 90 gevallen voor, waarvan 8 groepjes met in totaal 42 patiëntjes. Een oorzaak kon niet worden gevonden.

Nélis (geciteerd door Hemmes) beschreef 7 gevallen bij 278 op 3 mei 1939 te Beersel (België) geënte personen.

Rohmer et al. (1947) deelden mede, dat zich in de eerste helft van juni 1946 te Straatsburg en omgeving op 1490 primovaccinaties 5 gevallen van encephalitis postvaccinalis voordeden onder personen, allen ingeënt in de laatste week van mei! Hij vond in deze tijd ook een toeneming, zelfs een ongewoon hoge frequentie van encefalitiden van andere oorsprong en van lymfocytaire meningitis. Van 1929 tot 1939 werden 102 gevallen van encefalitis in de hospitalen opgenomen; van november 1945 tot november 1946 42, waarvan alleen al 27 van mei 1946 tot en met augustus 1946 en wel 6 gevallen van postvaccinale encefalitis, 8 encefalitiden bij kinkhoest, twee bij mazelen, twee bij enteritis, één bij bof, en 23 e causa ignota.

De Duitse literatuur geeft ook vele voorbeelden. Reeds Huber (1929) beschreef 4 gevallen in de maand mei (gevaccineerd op de 8e, 10e en 11e) in twee aan elkaar grenzende entdistricten te Berlijn. De kinderen waren op 4 verschillende poliklinieken gevaccineerd, door verschillende artsen, echter met lymfe van dezelfde oogst. Met deze lymfe waren ongeveer 50.000 vaccinaties verricht in april, zonder dat er complicaties waren opgetreden. In deze tijd heerste blijkbaar een mazelenepidemie, aangezien ook melding werd gemaakt van twee gevallen van encefalitis na mazelen.

Bekende voorbeelden zijn de gevallen te Kufstein (1928) en Stubaital (1929), door Kaiser „Paradigmen für den lokalen Faktor" genoemd. Te Kufstein (27.000 inwoners) kwamen 7 gevallen voor (F. Hamburger 1929) en in het andere plaatsje 5 (Kaiser en Zappert 1938).

Met dezelfde lymfe, die in Kufstein werd gebruikt, werden elders 26.000 vaccinaties verricht zonder één enkel geval van encefalitis. Kaiser en Zappert beschrijven dan nog enkele malen het vóórkomen in kleine plaatsjes: twee gevallen in een dorpje met 2200 inwoners, twee in een vlek met 1930 inwoners.

Elste (1955) merkte op, dat in Stubaital ten tijde van de vaccinaties in 1929 een mazelenepidemie heerste.

Th. Müller (1946) beschreef 15 patiëntjes in Basel en omgeving (1944–1945) na primovaccinaties. Zes hiervan betroffen ziektegevallen in de stad (frequentie 1 op 1000), 9 in de omgeving (frequentie 1 op 523) [1]). In de stad deed zich het eerste geval voor in december 1944, het tweede tot en met zesde in januari 1945, waarna de inentingen werden stopgezet. In de om-

---

[1]) Alle 15 gevallen bij kinderen boven de 2 jaar.

geving was de verdeling: augustus-oktober 1944: 2; maart 1945: 3; herfst 1945: 4. Müller merkte op, dat de vaccinatiecampagne begon juist nadat een polio-epidemie achter de rug was. Eén van de patiëntjes had kinkhoest, één had een week geleden bof gehad en een ander kort geleden aan tetanus geleden. Hij legde verband tussen de hoge frequentie en het ten tijde van de vaccinaties circuleren van het een of andere virus.

Oesch (1947) had te Bern de volgende ervaring nadat daar in 1940 de vaccinatie verplicht was gesteld:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1940 | 120.000 | vaccinaties | geen | ziektegevallen. |
| 1941 | 2.965 | „ | 1 | ziektegeval. |
| 1942 | 10.032 | „ | geen | ziektegevallen. |
| 1943 | 9.236 | „ | „ | „ |
| 1944 | 12.856 | „ | „ | „ |
| 1945 | 32.130 | „ | 7 | „ |

Evenals in Basel, dus ook hier een toeneming van het aantal encephalitis postvaccinalisgevallen in het jaar 1945, waarbij 6 van de 7 zich in de maanden april en mei voordeden.

Herrlich (1952) spreekt van „Häufungen", doch merkte op, dat het hem opgevallen was, dat de „örtliche Disposition" voorkwam in gebieden met een hoge zuigelingensterfte tot 8 %. De plaatselijk wisselende frequentie, de „groepsvorming" komt volgens hem bij *alle* post- of para-infectieuze complicaties van het centrale zenuwstelsel voor. Het is geen speciale eigenschap van de encephalitis postvaccinalis. Later zeggen hij en zijn medewerkers (Herrlich et al. 1956), dat deze „örtliche Disposition" in Beieren niet opvallend was. Zij vonden wel een aanduiding van een meer voorkomen en een verspreiding langs de rivieren.

Reeds in 1931 zou Kaiser hierop hebben gewezen.

In Nederland zijn plaatselijke verschillen duidelijk aan den dag getreden in 1947 bij de massavaccinaties in Noord-Brabant en wel tussen Tilburg en Breda.

Volgens Keyzer en Nieuwenhuis (1947) kwamen na 14.792 vaccinaties onder 7-17-jarigen 23 gevallen, alle na primovaccinaties, voor. In totaal werden te Tilburg 16.758 vaccinaties verricht.

Volgens Smeets en Soeters (1951) werden in dezelfde periode te Breda 57.000 personen ingeënt, waarbij slechts 4 ziektegevallen onder schoolkinderen optraden (waaronder één na revaccinatie).

Falk (1950) beschreef een plotselinge „explosie" tijdens massavaccinaties in Graz (Oostenrijk) in 1948–1949. In de voorafgaande 8 jaren hadden zich op 137.500 primovaccinaties slechts 7 gevallen voorgedaan. In 1948 werden 15 (waarvan 11 in de maanden mei en juni) ziektegevallen gezien op 24.000 eerste inentingen, in 1949 9 op 22.000. Falk schreef dit toe aan een toeneming van de „neurogene dispositie" van de bevolking, misschien samenhangend met een afgelopen epidemie van poliomyelitis in 1947.

Wij zullen thans trachten deze zogenaamde lokale factor te analyseren. A priori zou men kunnen verwachten, dat een samengaan van verschillende omstandigheden, die de frequentie van encephalitis postvaccinalis op ongunstige wijze beïnvloeden, in bepaalde gevallen tot groepsvorming aanleiding kan geven.

Naar onze mening spelen onderstaande factoren een rol, die achtereenvolgens zullen worden besproken:

a) de leeftijd van de gevaccineerde personen,
b) het klimaat,
c) het gebruik van bepaalde, zogenaamd neurotrope, vaccines,
d) de persoon van de vaccinateur,
e) de massavaccinaties,
f) het gelijktijdig vóórkomen met andere infectieziekten,
g) de dispositie.

*a. De leeftijd van de gevaccineerde personen*

Bij de groepsvorming, zoals die tot 1930 werd beschreven, vond men de slachtoffertjes onder de kleuters. Dit was ook in Oostenrijk en in Engeland het geval. In vrijwel elk land vaccineert men thans de zuigeling; in ons land is dit na 1940 regel geworden. Wij schreven reeds, dat met het primo-vaccineren van de zuigeling in het geheel van de groepsvorming een nieuw element werd gebracht.

Na 1940 toch komt in ons land groepsvorming na routine-inentingen (dit is van zuigelingen) zo goed als niet meer voor. Zij treedt echter onmiddellijk op, wanneer grotere aantallen kleuters, schoolkinderen of volwassenen voor de eerste maal worden ingeënt.

Wanneer wij de in onze lijst opgegeven haarden of groepen bekijken blijkt dit duidelijk:

no. 11 Terneuzen 1940, 8 gevallen, alle bij kinderen van 6–15 jaar. Er werden in dit jaar verhoudingsgewijs veel vaccinaties verricht: 702. In de vijf jaren vóór 1940 slechts 85, in de vijf jaren er ná 147;
no. 12 Huizum, Wirdum, Wijtgaard 1940–1941: alle drie gevallen bij kinderen respectievelijk 7, 11 en 12 jaar oud;
no. 13 Maartensdijk 1942, 3 gevallen, waarvan 2 bij zuigelingen;
no. 14 Oosterwolde 1947, 3 gevallen bij kinderen van 9–10 jaar;
no. 15 Tilburg 1947, 23 gevallen, alle bij schoolkinderen;
no. 16 Tilburg 1951, 4 gevallen, alle bij volwassenen.

De no's 17 tot en met 22 betreffen militairen, dus volwassenen!

Over de op kaart no. 1 aangegeven haard in de Veenstreek van Groningen kunnen wij de volgende bijzonderheden vermelden:

| | | |
|---|---|---|
| Wildervank | 1941 | kind, 8 jaar; |
| | 1945 | zuigeling, ongeverifieerd ziektegeval van het C.B.S. |
| Buinerveen | 1942 | kind, 16 maanden. |
| Ter Apel | 1943 | kind, 8 jaar. |

| | | |
|---|---|---|
| Musselkanaal | 1943 | kind, 9 jaar. |
| Onstwedde | 1943 | zuigeling, ongeverifieerd ziektegeval van het C.B.S; |
| | 1944 | volwassene, ongeverifieerd geval van C.B.S; |
| | 1947 | kind, 1 jaar, ongeverifieerd geval van C.B.S; |
| | 1949 | kind, 4 jaar, ongeverifieerd geval van C.B.S. |
| Stadskanaal | 1947 | zuigeling. |
| Oude Pekela | 1948 | volwassene. |

Elf gevallen, 5 bij kinderen onder de 2 jaar (3 niet geverifieerd) en 6 bij personen boven de 2 jaar (2 niet geverifieerd).

Haard no. VII op kaart no. 1: Hier waren de patiënten in alle vijf gevallen zuigelingen, echter waren twee gevallen ongeverifieerd.

*Kaart no. 4:*

a. De haard op de Zuidhollandse eilanden omvatte 4 ziektegevallen in 1939–1940, bij kinderen van 3 tot 10 jaar
b. Goes 1941 — Ovezande 1942: kinderen jonger dan 2 jaar. Het geval te Ovezande betrof weer een ongeverifieerde opgave van het C.B.S.

Wij hebben getracht „groepsvorming" bij zuigelingen op te sporen en zijn hier slechts in geslaagd door de sterfgevallen aan encephalitis postvaccinalis, alleen aan het Centraal Bureau voor de Statistiek bekend — dus ongeverifieerd — ook mee te tellen. Laat men deze weg, dan blijft er van deze groepsvorming onder de zuigelingen niet veel over.

De leeftijdsdispositie heeft naar onze mening op de groepsvorming een grote invloed.

Een opmerking over de leeftijd met betrekking tot de plaatselijke factor vindt men reeds in het Nederlandse rapport.

Het was opgevallen, dat het frequentiecijfer tussen de provincies grote verschillen vertoonde. In Limburg werd algemeen voor het derde levensjaar geënt. Deze provincie had de laagste frequentie; hier vond en vindt men geen groepsvorming. (De kleine haard in Schinnen–Oirsbeek in 1947, betrof schoolkinderen.)

De vier provincies met de hoogste ziektekans waren Zeeland, Groningen, Friesland en Noord-Holland, waar 69 % van de kinderen na het 2e jaar werd ingeënt. Juist de provincies met de meeste haardvorming, zoals uit onze kaarten blijkt!

*b. Het klimaat (het weer)*

Op 20 september 1786 zag Galvani, hoe er tijdens een onweer, telkens wanneer een bliksemstraal de lucht doorkliefde, beweging kwam in enige door hem gereedgemaakte spier-zenuwpreparaten van de kikker. Reeds eerder

was hij ervan overtuigd, dat de elektriciteit uit de atmosfeer een invloed uitoefende op het levende organisme. Op deze gedenkwaardige dag zàg hij het gedemonstreerd!

Bepaalde weersfactoren kunnen bij hiervoor gevoelige mensen stoornissen geven. „Der da weiss den Ursprung des Donners, der Wind, der Wetter, der weiss von wannen Colica kompt und die Torsiones", zei reeds Paracelsus.

Als één van de oorzaken van de wisselende frequentie van de „Entmarkungs-encephalitis", waartoe de encephalitis postvaccinalis ook gerekend wordt, noemen PETTE en PETTE (1956) dan ook bepaalde weersfactoren, die een invloed uitoefenen op het vegetatieve zenuwstelsel, waardoor de „Reaktionsbereitschaft" van het lichaam kan veranderen, en stoornissen optreden. Typisch is, dat dergelijke stoornissen dan bij verschillende mensen, op plaatsen waar deze bepaalde weersgesteldheid heerst, vrijwel gelijktijdig optreden, dus dat er groepsvorming plaatsvindt (DE RUDDER 1952). Om niet in herhalingen te treden verwijzen wij verder naar blz. 198 en figuur 22.

*c. Het gebruik van bepaalde, zogenaamd neurotrope, vaccines*

Op onze in tabel 46 weergegeven lijst, ziet men bepaalde vaccines cursief gedrukt. Wij komen ook hier later op terug, wanneer wij het vaccin behandelen.

*d. De persoon van de vaccinateur*

VAN BOUWDIJK BASTIAANSE zei eens, dat hij de indruk had dat sommige vaccinateurs „postvaccinale encefalitis maakten", hiermede doelende op het feit, dat bij sommigen relatief meer gevallen optraden dan bij anderen, misschien te wijten aan de methode van inenten.

Deze zelfde gedachte vinden wij bij PUNTIGAM (1951), die juist bepaalde gevallen van groepsvorming hiermee in verband bracht.

KAISER schijnt deze opvatting eveneens te delen.

Ook TERBURGH (1929 a) was het opgevallen, dat er bij sommige medici verscheidene ziektegevallen werden gezien. Hij verklaarde dit door te zeggen, dat de één nu eenmaal méér vaccineerde dan de ander. Dit moge zo zijn, wanneer echter de frequentie bij de één duidelijk veel hoger ligt dan bij de ander, is dit niet alleen uit het grotere aantal verrichte vaccinaties te verklaren!

Het is onze overtuiging, dat er in de mening van Van Bouwdijk Bastiaanse veel waars schuilt. Deze overtuiging werd ons onweerstaanbaar opgedrongen, toen wij, door ons epidemiologisch onderzoek, kennis maakten met de werkwijzen van diverse vaccinateurs.

De één beschouwt de inenting als een kleine operatie, waarbij hij steriliteit in acht neemt; de ander ent een aantal mensen na elkaar in met één en dezelfde vaccinostyle, eventueel na dit instrument even te hebben afgeveegd met telkens hetzelfde watje, bevochtigd met ether of alcohol.

De één ziet er geen bezwaar in iemand, die verkouden begint te worden

of misschien een influenza onder de leden heeft, te vaccineren; de ander wacht liever af. Men denke bijvoorbeeld aan de verschillende opvattingen onder de medici over het inenten tijdens een epidemie van de een of andere virusziekte, zoals poliomyelitis of griep.

De één combineert de pokkenvaccinatie met een andere inenting, bij voorbeeld met die tegen kinkhoest en difterie, of tegen tyfus-paratyfus; de andere doet dit principieel niet.

Wanneer grotere aantallen personen gevaccineerd worden, gebeurt dit bij de één ordelijk en rustig, en worden de mensen één voor één de „vaccinatiekamer" binnen gelaten, zodat een individuele inenting wordt verricht; de ander vaccineert „en masse", zijn kamer is gevuld met een elkaar verdringende menigte. In een ingezonden artikel in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde van 2 juni 1951, **95**, II, no. 22 blz. 1632 spreekt Koster over „in het wild vaccineren".

Voor de samenstelling van tabel 46 (haardvorming in Nederland) hebben wij, waar dit mogelijk was, nagegaan wie de vaccinaties hadden verricht. Zij werden met letters in alfabetische volgorde aangegeven. Ofschoon wij het uiteindelijke totaal van de door een ieder verrichte vaccinaties en daardoor de „individuele frequentie" niet kennen, valt toch op, dat enkele letters een paar keer voorkomen, soms met één of meer jaren tussenpoos. Hierdoor wordt een bepaald vaccine als oorzaak onwaarschijnlijk. Zie bij voorbeeld onder no's 4, 6, 7 en 11. Na 1927 werd de routinevaccinatie vrijwel stopgezet, om in 1940 weer te beginnen. Wat dan te denken van het feit, dat vaccinateur L, die na zijn vaccinaties op 2 juli 1927, driemaal een encephalitis postvaccinalis constateerde (zie onder no. 8), in 1941 opnieuw een ziektegeval moest melden. Ditzelfde was het geval met vaccinateur M (zie onder no. 9) van wie de bijzonderheden luiden: na inenting van 23 maart 1927, 3 ziektegevallen, in 1944 opnieuw één.

Ons is niets bekend van de entgewoonten van L en M, noch van het totale aantal der door hen verrichte vaccinaties.

Wij vinden de beschreven feiten echter desondanks vermeldenswaard. Men moet toch wel een zeer groot aantal inentingen hebben verricht om bij een normale frequentie vier gevallen van encefalitis te kunnen zien. Ditzelfde wat van L en M gezegd is, geldt ons inziens ook voor de vaccinateur, die tijdens de massavaccinaties in Den Haag in de drie zomermaanden van 1929, twee van de vijf aldaar voorgekomen gevallen van encephalitis postvaccinalis na primovaccinatie zag.

Toen wij op de persoon van de vaccinateur gingen letten, hebben wij bij de Koninklijke Land- en Luchtmacht de hieronder te beschrijven waarnemingen kunnen doen. Sinds medio 1955 worden de militairen verplicht tegen pokken ingeënt. Speciaal hiervoor opgeleide medici werden toen hiermede belast; zij leerden allen eenzelfde techniek. Al naar gelang de sterkte van het onderdeel geschiedde de inenting door één of meer van hen. Het totale aantal verrichte vaccinaties werd in een register opgetekend, in het begin helaas zonder dat de namen van de vaccinateur vermeld werden.

Dit gebeurde later wel, zodat hierna van iedere vaccinateur het totale aantal door hem verrichte inentingen kon worden vastgesteld. Wanneer medicus A met collega B tezamen een onderdeel had gevaccineerd, werd ieders aandeel op de helft van het totaal bepaald.

Wanneer bij een onderdeel een geval van encephalitis postvaccinalis werd geconstateerd was dus bekend, welke arts of artsen hier hadden gevaccineerd.

Wij laten thans de bekende verrichtingen van diverse vaccinateurs, die wij met nummers hebben aangegeven, in tabel 47 volgen.

Achter enkele nummers staat aangegeven hoeveel primovaccinaties vóór 1 mei 1959 plaatsvonden en hoeveel nà deze datum. Vóór deze datum namelijk kreeg, zoals later uitvoeriger zal worden uiteengezet, de ene helft van de entelingen bij de primovaccinatie een inspuiting van 2 ml vaccinia reconvalescenten gammaglobuline, de andere helft een placebooplossing.

Na 1 mei 1959 werden allen bij de primovaccinatie met de gammaglobulineoplossing ingespoten.

De encefalitisfrequentie onder hen, die deze laatste oplossing kregen (de „gammagroep"), bedroeg 1 op 17.000–18.000 primovaccinaties, bij de anderen (de „placebogroep") 1 op 4000 Onder de gammagroep kwamen 3 ziektegevallen voor, waarbij de vaccinateurs respectievelijk waren: no. 6, no. 13 of no. 14 en no. 9.

Met deze gegevens zou men nu de door een ieder „behaalde" „individuele frequentie" kunnen berekenen. Helaas zijn deze verschillende frequenties onderling moeilijk vergelijkbaar, aangezien van enkele gevallen de vaccinateur niet met zekerheid bekend is. Bovendien krijgt de één zijn eerste encefalitisgeval aan het begin van het tijdsbestek waarin hij vaccineerde, de andere aan het einde daarvan. Gemiddeld vaccineerde men een jaar lang.

Men zou de frequentie van no's 16 en 18, twee beheerste vaccinateurs, de gemiddelde kunnen noemen, voor de „gammaplacebo"-periode. Dan zou de frequentie van no. 6 en eventueel die van no. 13 en no. 19 veel te hoog zijn. Alle drie waren zij snelle tot haastige werkers. Opmerkelijk is, wanneer men de lijst bestudeert, dat niet minder dan zeker 8 van de 15 ziektegevallen na primovaccinatie voor rekening van slechts 3 van de 21 medici komen.

Merkwaardig is verder, dat de no's 14 en 15, die samen ten minste 6 gevallen na hun vaccinaties zagen optreden, zwagers waren en in hetzelfde huis woonden. No. 14 heeft 18 maanden lang gevaccineerd, no. 15 8 maanden. Zij waren niet gelijktijdig werkzaam; no. 15 volgde no. 14 op. Bij de encefalitispatiënten, die door no. 14 waren ingeënt, was dit geschied respectievelijk op 11-4-1956, 16-6-1956, 29-5-1957, 5-8-1957 en de eventuele 5e patiënt op 7-8-1957. (Op de beide laatste data werd pokstof van dezelfde oogst gebruikt.)

De twee patiënten van no. 15 behoorden tot eenzelfde onderdeel, waren

TABEL 47.

*Frequentie van encephalitis postvaccinalis van verschillende vaccinateurs in het Leger en de Luchtmacht (1956–1959)*

TABLE 47.

*Frequency of encephalitis postvaccinalis of various vaccinators in the Army and Air Force (1956–1959)*

| No. | Aantal primo-vaccinaties | Aantal revaccinaties | Gevallen van e.p.v. na primo-vaccinatie | na re-vaccinatie |
|---|---|---|---|---|
| No. | No. of primary vaccinations | No. of re-vaccinations | Cases of e.p.v. after primary vaccination | after re-vaccination |
| 1 | 3100 | 1600 | – | – |
| 2 | 5500 | 3800 | 1 of 2<br>1 or 2 | 0 of 1<br>0 or 1 |
| 3 | 7200 | 5400 | 0,1 of 2<br>0,1 or 2 | 0 of 1<br>0 or 1 |
| 4 | 4400 | 3800 | – | – |
| 5 | 6300 | 5500 | – | 1 |
| 6 | ± 2000 | ± 1000 | 1 | – |
| 7 | 2200 | 1400 | – | – |
| 8 | | | | |
| vóór 1-5-1959 before 1-5-1959 | 4500 | 5900 | – | – |
| nà 1-5-1959 after 1-5-1959 | 900 | | – | – |
| 9 | | | | |
| vóór 1-5-1959 before 1-5-1959 | 4600 | 13900 | 2 | – |
| nà 1-5-1959 after 1-5-1959 | 4000 | | – | – |
| 10 | 1000 | 900 | – | – |
| 11 | 1500 | 700 | – | – |
| 12 | ± 3000 | ± 1000 | – | – |
| 13 | 1100 | 600 | 0 of 1<br>0 or 1 | – |
| 14 | ± 8000 | ± 6000 | 4 of 5<br>4 or 5 | – |
| 15 | 2400 | 1200 | 2 | – |
| 16 | 5800 | 3300 | 1 | – |
| 17 | | | | |
| vóór 1-5-1959 before 1-5-1959 | 6300 | 14500 | – | – |
| nà 1-5-1959 after 1-5-1959 | 3600 | | – | – |
| 18 | 6000 | 5500 | 1 | – |
| 19 | 2800 | 1400 | 0 of 1<br>0 or 1 | – |
| 20 | 4100 | 2600 | – | – |
| 21 | 2400 | 2700 | – | – |

op dezelfde dag ingeënt in oktober 1957, echter met twee verschillende vaccines (zie no. 20 van tabel 46).

De bovengenoemde „groepsvorming van encephalitis postvaccinalisgevallen in een vaccinateursfamilie", zou men natuurlijk als toevallig kunnen beschouwen. Wij hebben dit niet gedaan en van beiden materiaal opgestuurd voor virologisch onderzoek (keelwat en feces). Het zou mogelijk zijn geweest, dat beiden drager van een virus waren, waarmede zij enkelen van hun entelingen besmetten, en dat — al of niet in combinatie met de vaccinia — een encefalitis zou kunnen veroorzaken. Het onderzoek viel echter negatief uit.

No. 9 zag zijn beide gevallen ontstaan na een vaccinatie op 4-2-1959 en 8-4-1959 (zie onder no. 22 van tabel 46) na gebruik van het „tongepitheelvaccin" bereid volgens Frenkel, waarmede hij 283 primovaccinaties had verricht. (Met dit vaccin waren door 6 anderen respectievelijk 141, 30, 32, 134, 61 en 28 primovaccinaties gedaan, voordat het uit de circulatie werd genomen.) In de desbetreffende kazerne was in 1958 ook reeds een geval van encephalitis postvaccinalis voorgekomen. (Vermeldenswaard is misschien ook, dat zich in dezelfde kazerne, tijdens de massavaccinaties in 1951, eveneens twee ziektegevallen voordeden.) No. 9 leek in zijn doen en laten op no. 14.

Bovenvermelde gegevens zouden erop kunnen wijzen, dat ook de vaccinateur in die speciale constellatie van factoren, welke een encephalitis postvaccinalis doet ontstaan, een bepaalde, zij het onbekende, rol speelt.

### *e. De massavaccinaties*

In onze lijst van haardvorming, tabel 46, hebben wij, voor zover dit bekend was, het aantal vaccinaties opgegeven. Verscheidene, zo niet de meeste gevallen van groepsvorming, welke vermeld staan, hebben zich voorgedaan na gelijktijdige inenting van vele personen, bij een massavaccinatie op zittingsdagen of ten tijde van pokkengevaar.

Het mag bekend worden geacht, dat de encefalitisfrequentie na individuele inentingen veel lager is dan na massa-inentingen.

Gorter en Van Nederveen (1927 b) maakten de opmerking, dat het aantal ziektegevallen snel stijgt wanneer er veel vaccine wordt afgeleverd.

Leopold (1927) nam deze opmerking onder de loep en ging over de periode 1924–1927 na, hoe de verhouding was tussen de hoeveelheden pokstof per maand afgeleverd en het aantal encephalitis postvaccinalisgevallen, opgetreden na gebruik van deze hoeveelheden. Zijn conclusie, later door Sanders (1927) bevestigd, luidde:

1. Er is geen constante verhouding tussen het aantal ziektegevallen en de hoeveelheid verstrekte pokstof.
2. Er is een zeker schijnend verband tussen de grootte van deze verhouding en de hoeveelheid verstrekte pokstof, in die zin dat wanneer er meer pokstof wordt verstrekt, deze verhouding ziektegevallen : hoeveelheid

groter wordt. Het aantal ziektegevallen neemt dus verhoudingsgewijs méér toe.

Gedurende de periode juli, augustus en september 1929 was de frequentie, ten tijde van de massavaccinatie naar aanleiding van de alastrim-epidemie te Rotterdam, 1 op 1646; in het gunstigste geval, dat wil zeggen wanneer alle entingen primovaccinaties waren geweest, 1 op 2304, dit is nog bijna 2 maal zo hoog, als die in het tijdvak van 1-1-1928 tot 30-6-1929, toen zij 1 op 4127 bedroeg. BIJL (1936) acht massavaccinaties uit den boze!

Onrustbarend hoog kan de frequentie daarbij worden, zoals de ervaringen te Tilburg leren: in 1947 1 op 580, in 1951 1 op 75 primovaccinaties!

Toen Leger en Luchtmacht in 1951 in een tijdsbestek van 2–3 weken werden gevaccineerd, bedroeg de morbiditeit 1 op ± 1000 primovaccinaties (NANNING 1955) tegen 1 op ± 3000 in de zogenaamde Indië-periode (1945–1949), toen men niet zo'n haast had.

Deze hogere morbiditeit bij massavaccinaties is ook in het buitenland een ervaringsfeit [1]). Men zou haar als volgt kunnen verklaren. Tijdens een massa-inenting heeft men, zoals de ervaring leert, minder gelegenheid op contra-indicaties te letten. Tijd om een anamnese op te nemen is er niet; men weet veelal niet of de enteling ten tijde van de vaccinatie ziek, reconvalescent dan wel gezond is. Alles gebeurt haastig; de steriliteit van het gebruikte instrumentarium is dikwijls problematisch. Men zie wat hierover gezegd is op blz. 38.

Soms vindt de massavaccinatie plaats op een tijdstip, waarop andere infectieziekten heersen, ziekten, waarvan bekend is dat als complicatie een post- of para-infectieuze encefalitis kan optreden.

Om aan de verhoogde vraag te kunnen voldoen, worden dikwijls vers bereide vaccines uitgegeven, welke volgens sommigen, een eventuele neurotropie nog niet door een lange bewaarduur hebben verloren.

Ten tijde van een massavaccinatie neemt dus de frequentie toe. Naarmate er meer mensen in korte tijd worden ingeënt, neemt dan ook de kans op groepsvorming toe.

### *f. Het gelijktijdig vóórkomen met andere infectieziekten*

Bij de bespreking van de literatuur werd enkele malen vermeld, dat verschillende auteurs verband legden tussen groepsvorming en ten tijde van de inenting voorkomende infectieuze aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (poliomyelitis, meningitis serosa en dergelijke) of infectieziekten, waarbij post- of para-infectieus een encefalitis kan optreden. Wij verwijzen naar blz. 177 en volgende, en geven hier nog enkele andere voorbeelden.

BROUWER (geciteerd door HEMMES l.c.) beschreef 4 gevallen van encefalitis binnen 4 weken in het dorpje Herwijnen. Twee traden op na griep, twee na vaccinatie (zie no. 2 van tabel 45).

---

[1]) NOSSEL en RABKIN diagnostiseerden de eerste twee gevallen van encephalitis postvaccinalis in Zuid-Afrika na een vaccinatiecampagne, zoals op blz. 164 werd medegedeeld.

Massenberg (1948) beschreef een epidemie van 38 gevallen van encefalo-myelitis in Essen. Hieronder waren 4 „postvaccinale" en 16 postinfectieuze.

Kaiser en Zappert (1938) noemen enkele voorbeelden van groepsvorming, ten tijde waarvan gevallen van meningitis serosa en spontane encefalo-myelitis voorkwamen.

Bij de bespreking van de zogenaamde activeringstheorie in het Hoofdstuk Aetiologie en Pathogenese zal blijken, dat de aanhangers van deze theorie aannemen, dat de vaccinia een ander neurotroop virus activeert, met andere woorden samengaat met een (klinisch latente) infectie.

*g. De dispositie*

Als een speciale uiting van groepsvorming zou men kunnen beschouwen het gelijktijdig vóórkomen van verschillende gevallen in één gezin of familie. De factoren, die hierbij een rol spelen, zijn reeds uiteengezet. Een voorbeeld zijn de drie gevallen, welke in 1929 op het eiland Marken zijn waargenomen (no. 2 van tabel 46). Twee hiervan betroffen zusters, het derde een familielid van hen.

Verwezen moge verder worden naar de mededelingen van Kaiser en Hausmann, op blz. 141 en 142 vermeld.

Wij willen deze bespreking beëindigen met op te merken, dat dit plaatselijk en tijdelijk voorkomen in een meer dan normale frequentie, zoals dit plaatsvindt bij encephalitis postvaccinalis, ook beschreven is voor andere vormen van (postinfectieuze) encefalitiden (zie Herrlich blz. 178). Lorenz en Kaloud (1955) waren bijvoorbeeld getroffen door het kort na elkaar optreden van 10 gevallen van encefalitis na mazelen, waarna deze complicatie zich niet meer voordeed. In diezelfde periode werd bovendien een encefalitis na varicellen gezien.

Gijsberti Hodenpijl en De Jong (1947) beschreven regionale verschillen in het vóórkomen van meningo-encefalitis na bof tijdens een epidemie in 1946. Te Enschede, toen een stad van 100.000 inwoners, werden er slechts 19 gezien, in het nabijgelegen Boekelo, met 1800 inwoners, op slechts 50 bofgevallen niet minder dan 18!

Het Danish Medical Bulletin (van juni 1956) bevatte een uitvoerige mededeling over een acute encefalitis, die zich in toenemende mate openbaarde. In het algemeen kwam de frequentie met de dichtheid der bevolking overeen. Soms was er echter een locale toeneming: 50 gevallen in een bevolkingsgroep van 2000 personen in 4 maanden, tegen 503 over het gehele land in 3 jaar.

Ook hier zijn de oorzaken van de wijziging in de genius epidemicus onbekend.

3. *De conditie*

Constitutionele eigenschappen, welke door uitwendige invloeden tijdelijk worden veranderd, bepalen de conditie.

Te verwachten is, dat alle factoren, waarvan het bekend is dat zij de weerstand van het organisme in het algemeen of die van de hersenen in het bijzonder verzwakken, na vaccinatie in bepaalde gevallen het ontstaan van een encephalitis postvaccinalis kunnen bevorderen. Allerlei mogelijke ziekten, infecties, lichamelijke of geestelijke (over-)vermoeidheid, kouvatten (afkoeling), een trauma, kortom alles, wat een stress veroorzaakt, kan als een dergelijke factor worden aangemerkt. Wij zullen achtereenvolgens de volgende factoren behandelen:

a) lichamelijke en geestelijke (over-)vermoeidheid,
b) het combineren van de primovaccinatie met andere inentingen,
c) chirurgische ingrepen,
d) graviditeit,
e) het samentreffen met andere infectieziekten,
f) worminfecties,
g) mislukte entingen,
h) traumata capitis.

*a. Lichamelijke en geestelijke (over-)vermoeidheid*

Oververmoeidheid schijnt op zich zelf al een oorzaak te kunnen zijn voor het ontstaan, c.q. het uitbreken van encefalitis. Zo citeert Wiersma (1929) Denechau, die twee patiënten beschreef, die beiden na een periode van oververmoeienis een encefalitis kregen.

In de literatuur worden verschillende voorbeelden genoemd van het uitbreken van encephalitis postvaccinalis na een bijzondere lichaamsinspanning:

Döring (1942): een geval van encefalomyelitis na een 4000 m loop. Dodelijke afloop.

Mage (1937): een geval van transversale myelitis postvaccinalis, eveneens na een hardloopwedstrijd.

Kaiser en Reuss (1953): bij een jonge voetballer ontwikkelde zich een myelitis de dag na het spelen van een wedstrijd.

Dixon (1944): op de 10e dag post vaccinationem ontstond bij een soldaat een parese van de benen gedurende een mars.

De Busscher en Radermecker (1949): een geval bij een militair, die op de 28e dag p.v. na een rit te paard moeilijkheden met urineren kreeg. De volgende dag ontwikkelden zich de verschijnselen van een complete dwarslesie. Drie en dertig dagen p.v. overleed patiënt; in cerebro werden typische haarden van een microglia-encefalitis gevonden.

Herrlich et al. (1956) vonden in hun materiaal van 79 gevallen driemaal een „körperliche Ueberbelastung";

H. Müller (1958) noemt vermoeidheid eveneens een ongunstige factor, evenals Ernst de Vries (1960).

Merkwaardig is, dat het in de gegeven voorbeelden uit de literatuur meestal een myelitis betrof!

In ons militaire materiaal (in totaal 79 ziektelijsten over de periode 1946 — heden) komen wij ook enkele malen een aantekening tegen over een

voorafgaande lichaamsinspanning. Men bedenke, dat niet altijd bij het opnemen van de anamnese hiernaar gevraagd werd, zodat deze factor allerminst tot zijn recht komt (dit geldt a priori ook voor de andere nog te noemen conditionele factoren).

Encephalitis postvaccinalis trad op:

1. Eenmaal op de dag volgende op een 24-uurs wachtdienst. Incubatietijd 14 dagen.
2. Eenmaal 's nachts tijdens het verrichten van een extra wachtdienst. Incubatietijd 10 dagen.
3. Eenmaal na een vermoeiende fietstocht. Incubatietijd 11 dagen. Overleden 14 dagen post vaccinationem.
4. Eenmaal na een vermoeiende fietstocht, nadat de gevaccineerde urenlang in een processie had medegelopen. Incubatietijd 14 dagen. Overleden 15 dagen post vaccinationem.
5. Eenmaal na een zware veldloop. Incubatietijd 19 dagen.

Merkwaardig was echter de volgende belevenis.

Twee bataljons, gelegerd in hetzelfde garnizoen, werden op dezelfde dag ingeënt (zie tabel 46 no. 19).

Bataljon I werd door de commandant ontzien. Er mochten de eerste 10 dagen geen zware oefeningen worden gehouden; een nachtrust van minstens 9 uren werd voorgeschreven.

Bij bataljon II ging de gewone dienst door. Na een nachtmars op de 10e dag post vaccinationem vulde de kazerne zich met talloze zieken, van wie velen één of meer neurologische symptomen hadden: sufheid, nekstijfheid, verhoogde reflexen, afwijkingen van de voetzoolreflex, dubieuze pathologische reflexen en dergelijke. De door de Officier-arts in consult geroepen neuroloog vreesde het ergste en maakte zich zorgen hoe hij voor het te verwachten grote aantal encephalitis postvaccinalispatiënten in de ziekenhuizen plaatsruimte kon krijgen. Het bataljon had reeds twee dagen tevoren een geval van encephalitis postvaccinalis gehad.

Er gebeurde echter verder niets! Vierentwintig uur later waren de alarmerende verschijnselen vrijwel verdwenen, en . . er deden zich juist twee gevallen van encephalitis postvaccinalis voor in het andere, meest ontziene bataljon, waar respectievelijk op de 10e en 14e dag post vaccinationem een geval werd geconstateerd; het eerste is no. 2 van ons hierboven opgenomen lijstje (vermoeidheidsfactor!), het tweede stamde uit een gezin, waarin reeds vroeger een encephalitis postvaccinalisgeval was voorgekomen (een zusje had een verlamming van beide benen overgehouden na een pokkenvaccinatie op 2-jarige leeftijd).

In ons burgermateriaal (ziektelijsten na 1948), waarin 32 volwassenen en 19 kinderen boven de 2 jaar voorkomen, vonden wij respectievelijk 11- en 5-maal een aantekening betreffende een aanstaande emigratie. De laatste te treffen maatregelen, voordat men kan vertrekken en zich nog „even" laat inenten, vergen van de emigrant in spe niet alleen een grote lichamelijke,

doch ook geestelijke inspanning! Deze laatste kan, evenals een psychisch trauma, de gevoeligheid van het cerebrum beïnvloeden via het autonome systeem (vaatstoornissen) of via de klieren met interne secretie (André-Balisaux 1953). Wij brengen het emigrantengezin B. te H. in herinnering (blz. 151).

*b. Het combineren van de primovaccinatie met andere inentingen*

De reacties na de zogenaamde „legercocktailinjecties", cholera-, tyfus-, paratyfus A- en B-vaccin, al of niet gecombineerd met difterie- en (of) tetanus-toxoid, kunnen heftig zijn; zij betekenen voor het lichaam een stress. De ervaring leert, dat zij een opvlammen van een chronisch (latent) lijden kunnen geven. Bovendien is het bekend, dat na profylactische inentingen en seruminspuitingen verschillende aandoeningen kunnen ontstaan, zoals onder andere een encefalopathie (-itis) of een myelitis: Gubb 1915, Guillain en Barré 1919, Léri en Boivin 1919, Noica 1932, Gayle en Bowen 1933, Robinson 1937, Klinge 1944, Peacher en Robertson 1945, Giffin et al. 1948, Anderson en Morris 1950, Van Bogaert 1950, Giedion 1952, Ghanem 1952, Miller 1953, Miller en Stanton 1954, André-Balisaux 1954, McKelvey 1955 en anderen beschreven deze aandoeningen na (cholera-) tyfus-, paratyfus A- en B-(her)inentingen.

Op ongeveer 240.000 gegeven cocktailinjecties, bij 80.000 man, zagen wij 2-maal een encefalopathie (of -itis), 3-maal een retrobulbaire neuritis en 2-maal een plexus-neuritis optreden.

Ook na vaccinatie met kinkhoest-difterie-(tetanus-)vaccin ziet men, in dit geval dus bij zuigelingen, cerebrale complicaties (literatuur onder andere bij Miller en Stanton l.c. en Elste l.c.).

Wij mogen aannemen dat wanneer de primovaccinatie tegen pokken met een andere inenting gecombineerd wordt, de kans op het krijgen van een postvaccinale encefalitis wordt vergroot. In de ziektegevallen door Dixon, De Busscher en Radermecker, en door Mage genoemd (zie bladzijde 188) was tegelijkertijd met de pokkenvaccinatie een inenting tegen tyfus en (of) paratyfus verricht. Ook Giedion (l.c.) beschreef een dergelijk, letaal verlopend geval.

Tijdens de Indië-periode bestond in het leger vrij algemeen de gewoonte, de pokkenvaccinatie met de cocktailinjectie te combineren. In de 33 ziektelijsten vonden wij dit 6-maal aangetekend. Van deze 6 overleden er 2 (op bovengenoemde 33 kwamen 5 sterfgevallen voor). Het is welhaast zeker, dat het aantal ziektegevallen na gecombineerde entingen veel groter is geweest.

Na 1952 wordt de primovaccinatie niet meer met een andere inenting gecombineerd. Dit gebeurt nog wel in geval van revaccinatie. Van de drie patiënten met revaccinatie-encefalitis, die sinds 1955 in het leger zijn gezien, had er één tevens een herinenting met cholera-tyfus-paratyfus A- en B- en tetanusvaccin ontvangen.

Het enige ons bekende geval van revaccinatie-encefalitis bij de Koninklijke Marine in 1951, betrof óók een gevaccineerde, die tegelijkertijd injecties tegen tyfus had ontvangen. Deze patiënt overleed.

Burgerinstanties combineren de primovaccinatie vaak nog wel met de tyfusinenting. Ons materiaal van 32 burgervolwassenen telt 7 zeelieden. Minstens drie van hen waren tegelijkertijd tegen tyfus en paratyfus A en B ingeënt.

Bij zuigelingen is ons slechts één geval bekend van een cerebrale complicatie, en wel van een kind, dat bij de primovaccinatie tevens een injectie met kinkhoest-difterievaccin had gekregen (één op 67 nagekeken ziektegeschiedenissen).

Ook na immunisatie tegen gele koorts met het 17 D-virus zijn encefalopathieën (-itiden) beschreven. Voor deze immunisaties werden zelfs met betrekking tot de pokkenvaccinatie door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevelingen gedaan, gericht op het voorkómen van deze complicatie [1]).

*c. Chirurgische ingrepen*

Het trauma, dat een chirurgische ingreep — al of niet gecombineerd met een narcose — voor het organisme betekent, beïnvloedt eveneens de conditie en verlaagt de weerstand. In de literatuur worden dan ook enkele ziektegevallen na een dergelijk trauma beschreven.

Keuter (1959) noemt er één na een appendectomie, verricht op de 7e dag post vaccinationem.

Dolgopol et al. (1955) beschrijven een dodelijk verlopende encefalitis bij een negerin, bij wie 24 uur post vaccinationem een hysterectomie onder lumbaalanesthesie was verricht.

Keuter legde bovendien verband tussen een tandextractie enkele dagen na een vaccinatie en de daarop volgende encefalitis, evenals Jacobs et al., door hem geciteerd.

Ook wij vonden éénmaal in de vele bestudeerde ziektegeschiedenissen een extractie genoemd, welke in de incubatietijd van de encephalitis postvaccinalis plaatsvond.

Eénmaal kreeg een militair, die 14 dagen na een appendectomie voor de eerste maal was geënt, encefalitis.

*d. Graviditeit*

Of graviditeit een verhoogde kans op encefalitis na vaccinatie geeft, is onbekend. Ons zijn geen ziektegevallen onder zwangeren ter kennis gekomen. Men doet echter goed een verhoogde gevoeligheid aan te nemen.

*e. Het samentreffen met andere infectieziekten*

Bestaat er een meer dan normale kans op een postvaccinale encefalitis, wanneer in de incubatietijd of in de reconvalescentie van een infectieziekte wordt gevaccineerd? Op theoretische gronden kunnen wij deze vraag niet anders dan bevestigend beantwoorden. Elke infectieziekte veroorzaakt een

---

[1]) Monografie no. 30 van de Wereldgezondheidsorganisatie betreffende: Yellow fever vaccination (1956), blz. 102.

zekere weerstandsvermindering van het lichaam, waardoor de kans op het ontstaan van een e.p.v. alleen maar groter kan worden. Bovendien komen bij vele infectieziekten cerebrale verschijnselen voor, terwijl de acute exanthemen op zichzelf al als complicatie een encefalitis kunnen geven.

„Encephalitis disseminata acuta" vindt men beschreven bij of na een angina, een verkoudheid, bronchitis, in het algemeen bij of na infecties van de luchtwegen. Door de vooruitgang van het laboratoriumonderzoek worden tegenwoordig hoe langer hoe meer virusziekten ontdekt, waarbij een encefalitis kan optreden.

In hun materiaal van 78 ziektegevallen vonden HERRLICH et al. (1956), dat 13-maal een ziekte kort aan de vaccinatie vooraf was gegaan en wel: éénmaal een bronchitis, vijfmaal een catarrale infectie, viermaal een pneumonie en driemaal een voedingsstoornis.

CONYBEARE (1948) beschreef twee broers, die tegelijkertijd werden gevaccineerd in de incubatietijd van mazelen. Beiden overleden aan een (postvaccinale ?) encefalitis, welke na het exantheem uitbrak. Twee andere, niet gevaccineerde kinderen uit hetzelfde gezin kregen óók mazelen, niet gevolgd door een encefalitis.

TH. MÜLLER (1946) vond bij zijn 15 ziektegevallen de volgende bijzonderheden:

a. een kind was kortgeleden hersteld van tetanus,
b. een kind was lijdende aan kinkhoest,
c. een kind had een week tevoren bof gehad.

Ook wij vonden in de door ons bestudeerde ziektegeschiedenissen enkele malen een aanduiding, dat de inenting had plaatsgevonden in de incubatietijd of reconvalescentie van een infectieziekte. In het spel waren: bof, kinkhoest, rubeola, een angina van Plaut-Vincent, verkoudheid, catarrale aandoeningen van de bovenste luchtwegen (met conjunctivitis). Bij militairen hebben wij enkele malen het samengaan van de vaccinia met andere ziekten kunnen waarnemen. Eénmaal brak er bij een gevaccineerd onderdeel (± 150 man) een griepepidemie uit. Behalve een langere duur van de koorts en misschien een hogere gemiddelde temperatuur deden er zich geen complicaties voor.

De combinatie van vaccinia met rubeola, parotitis en varicellen werd ook enkele malen gezien. Ook hier deden zich geen complicaties voor.

*f. Worminfecties*

HERRLICH en medewerkers (l.c.) wijzen op de mogelijke „fördernde Rolle beim Zustandekommen einer postvakzinalen Enzefalitis" van een infectie met ascariden. Bij kinderen met deze infectie zou een sensibilisering van het cerebrum plaats kunnen vinden (convulsies!) als gevolg van de door de wormen afgescheiden toxinen of de abnormale produkten, die in de darm onder hun invloed kunnen ontstaan. Ook VERLINDE (1939, 1940) wees indertijd op de rol, die wormen zouden kunnen spelen bij het ontstaan van een encefalitis.

FANCONI (geciteerd door Herrlich et al.) spreekt zelfs van „pseudoméningite vermineuse", terwijl Randkepp een „toxische" meningitis en meningo-encefalitis als een gevolg van infectie met ascariden beschouwde.

Tijdens ons epidemiologisch onderzoek kregen wij kennis van twee ziektegevallen, respectievelijk een 15-jarig meisje en een 23-jarige man betreffend, welke met meningeale prikkelingsverschijnselen in een ziekenhuis werden opgenomen. De liquor was in beide gevallen licht afwijkend (cellen respectievelijk 18/3 en 36/3, een positieve Pandy en een enigszins abnormale goudsolcurve). De diagnose werd gesteld op „meningismus". Beiden leden aan ascariasis!

ESSELIER en FORSTER (1957) beschreven bij drie personen een acute aseptische meningitis met eosinofilie van bloed en liquor. Alle drie hadden een ascarisinfectie.

Recent wees een Russische auteur nog op de schadelijkheid van de door ascariden afgescheiden toxinen voor het centrale zenuwstelsel (SAVCHUK 1958). Men is niet gewend, bij encephalitis postvaccinalis ontlastingonderzoek op wormeieren te doen. Een infectie wordt dan ook dikwijls pas ontdekt, wanneer een ascaris wordt uitgescheiden. Wij vinden deze situatie in de ziektegeschiedenissen van vóór 1930 slechts éénmaal beschreven!

Welke de rol van een worminfectie ook moge zijn, de mogelijkheid alleen al legt nog eens de nadruk op het feit dat degene, die een primovaccinatie ondergaat, in een zo goed mogelijke conditie behoort te verkeren.

*g. Mislukte entingen*

Een mislukte inenting („misser") schijnt voor het lichaam een bepaalde stress te geven. Wij verwijzen hiervoor naar de vondsten van RÜMKE, welke wij op blz. 38 en volgende vermeldden. Deze stress was, te oordelen naar het aantal eos, na één week nog niet voorbij. Is er nu een grotere kans op encefalitis, wanneer men een mislukte primovaccinatie na korte tijd, bijvoorbeeld na een week, door een nieuwe inenting laat volgen?

Wij weten het niet. Sommigen noemen deze mogelijkheid, zoals ELSTE (l.c.), of wijzen bij de bespreking van hun gevallen op een kort geleden plaatsgehad hebbende „misser" zoals TH. MÜLLER (l.c.) en het *Nederlandse Encephalitis-rapport*. ECKSTEIN et al. (1930 b) zeiden zelfs: „dasz man bei der Wiederholung erfolgloser Impfungen eine gewisse Vorsicht walten lassen sollte". Wanneer men aanneemt dat de stress, door een „misser" veroorzaakt, kan bijdragen tot het ontstaan van een encephalitis postvaccinalis, zal men beter doen met 2–3 weken te wachten, voordat de vaccinatie wordt herhaald.

*h. Traumata capitis*

In de literatuur wordt eigenlijk als vanzelfsprekend aangenomen dat schedeltraumata, die bijvoorbeeld commotio cerebri ten gevolge hebben gehad, de vatbaarheid voor encephalitis postvaccinalis doen toenemen, doordat de hersenen — althans tijdelijk — gevoeliger zijn geworden voor allerlei noxen (zie KEUTER 1959 blz. 62, VAN BOGAERT, ANDRÉ-BALISAUX 1953).

Er worden echter zeer weinig voorbeelden gegeven. DUKEN 1930, noemt het geval van een $1^1/_2$-jarig kind, dat op de 7e dag post vaccinationem een frontaal trauma kreeg, de dag hierop plotseling bewusteloos werd met temperatuursstijging en een hemiplegie.

RUBIO (1957) vermeldt het geval van een kindje (5 j.), dat het jaar, voorafgaande aan de encephalitis postvaccinalis, driemaal een schedeltrauma had gehad, waarvan de laatste, 3 maanden geleden, een litteken op het voorhoofd had veroorzaakt. Het kind had echter óók 6 weken geleden mazelen gehad, zonder complicaties. Men vergelijke hiermede onze hierna te vermelden ziektegeschiedenissen.

Een vraag, waarmede men in de praktijk vaak wordt geconfronteerd en naar welker antwoord men vergeefs in de literatuur zoekt is deze: „Mag men iemand, die een (echte) commotio cerebri heeft gehad, wel vaccineren? Zo ja, hoe lang moet men dan wachten?" Sommigen menen, dat men er goed aan doet niet dan in uiterste noodzaak in te enten. Volgens hen is dus het cerebrum ten gevolge van het trauma blijvend vatbaarder geworden. En dan blijkbaar „speciaal voor de pokkenvaccinatie", omdat men tegen andere inentingen geen bezwaar maakt.

Wij delen deze opvatting niet en menen, dat de dispositie in de meeste gevallen slechts tijdelijk is, en handelen dienovereenkomstig. Na een commotio cerebri wordt in de militaire dienst de vaccinatie zo lang mogelijk, doch minstens zes maanden, uitgesteld. Deze periode is geheel arbitrair gekozen; in militaire dienst, waar men zeer vele malen met de bovenstaande vraag te maken krijgt, moeten er nu eenmaal richtlijnen zijn. Vooropgesteld zij, dat betrokkenen, wil men tot vaccinatie overgaan, klachtenvrij moeten zijn. Zijn zij dit na 6 maanden niet, dan wordt een neurologisch onderzoek ingesteld, waarbij ook een E.E.G. wordt gemaakt. Gehandeld wordt dan naar gelang van de bevindingen. In vele gevallen volgt alsnog vaccinatie.

Wanneer deze om de één of andere redenen binnen 6 maanden onvermijdelijk is, worden speciale voorzorgsmaatregelen genomen, welke onder meer bestaan uit het toedienen van een extra hoeveelheid vaccinia-gammaglobuline (zie hoofdstuk Profylaxe).

Na een schedeltrauma, waarbij de kans groot was dat er littekens in de hersenen werden gevormd, wordt in het algemeen niet gevaccineerd. In zijn autopsie-materiaal van 62 cerebra vond DE VRIES (1960) 3-maal duidelijke littekens. Deze cerebra waren toevallig alle van soldaten afkomstig. Uit de later nagekeken medische gegevens, zich bevindend in het medisch archief van de Koninklijke Landmacht, bleek dat één van hen op 5- tot 6-jarige leeftijd een zwaar schedeltrauma had gehad, waarvoor hij weken lang had moeten liggen.

Tot slot van deze bespreking volgen zes korte ziektegeschiedenissen van militairen, die onmiddellijk na de primovaccinatie een trauma capitis ondergingen.

1. Na de vaccinatie flauw gevallen en op het achterhoofd terechtgekomen. Bewusteloos geweest. Misselijkheid en braken. Commotio cerebri. Kreeg 10 cc vaccinia-gammaglobuline.
   Vaccinatiereactie: leek primair. Geen complicaties.
2. Na primovaccinatie gecollabeerd en met het hoofd op de deurdrempel gesmakt. Commotio cerebri. Geen aantekening over toediening van vaccinia-gammaglobuline.
   Primoreactie, geen complicaties.
3. Bij het aankleden na de vaccinatie plotseling gecollabeerd en met het achterhoofd tegen een tafelrand gevallen, waardoor een open scheurwond van 4 cm lengte ontstond. Niet bewusteloos geweest, niet misselijk. Werd voorzichtigheidshalve opgenomen. Geen neurologische afwijkingen. Na $1^1/_2$ dag plotseling misselijk. Braken, last van oorsuizen links. De röntgenfoto liet een fractuur zien van het os occipitale doorlopend naar de schedelbasis. Er bevond zich bloed in het linker middenoor.
   Normale vaccinatiereactie. Geen encephalitis postvaccinalis. Patiënt had een routine-injectie met 2 ml vaccinia-gammaglobuline ontvangen.
4. Bij het verlaten van het vaccinatielokaal flauw gevallen, „als een blok hout op de grond". Bewusteloos geweest, retrograde amnesie, misselijkheid, braken, „flinke commotio". De toestand leek alarmerend, zodat geprobeerd werd met een inspuiting van 20 ml 2 dagen na de inenting, de reeds opkomende reactie te couperen. Dit mislukte. Er traden echter geen complicaties op.
5. Vijf dagen post vaccinationem op een trap uitgegleden en met het hoofd op de vloer gesmakt. Hierna misselijkheid met braken en sufheid. Er werd 10 ml vaccinia-gammaglobuline ingespoten. Primoreactie, geen complicaties.
6. Zeven dagen p.v. op een stenen vloer uitgegleden, achterover gevallen en op het hoofd terechtgekomen. Hierna misselijkheid, braken en sufheid. Patiënt kreeg eveneens 10 ml. Geen complicaties.

4. *Het klimaat (het weer)*

De invloed van klimaat en weer, in het algemeen van de atmosfeer, op de verrichtingen van het organisme, op gezond en ziek zijn, is niet te miskennen.

In de voorafgaande bladzijden noemden wij de mogelijkheid, dat klimaatsinvloeden mede verantwoordelijk zouden zijn voor de geografische frequentieverschillen en voor het verschijnsel van de vorming van groepjes.

Van menige ziekte is het bekend, dat haar veelvuldigheid in betrekking staat tot de atmosfeer. De aard van deze betrekking is tweeërlei:

a. Zij is direct, wanneer de atmosferische elementen zèlf de functies beinvloeden, waardoor pathologische verschijnselen kunnen ontstaan. Deze zogenaamde „biotrope invloed" ziet men onder andere als resultaat van inwerking op het vegetatieve zenuwstelsel.

Zo beschreef bijvoorbeeld HAMBURGER (1958), dat er afwijkingen werden gevonden van de meest voorkomende waarden van de zogenaamde „physical efficiency index", dit is een in een getal uitgedrukte indicator van de stabiliteit van het vegetatieve systeem, bij bepaalde atmosferische invloeden.

b. Zij is indirect, wanneer de beïnvloeding gebeurt via de levensgewoonten van de mens, of via de hem omringende of belagende ziektekiemen. Zo lokt bijvoorbeeld warm weer menigeen in het zwemwater, waardoor men blootstaat aan afkoeling en zonnebestraling en in aanraking komt met bepaalde ziektekiemen. Het klimaat beïnvloedt onder meer de levensduur van de in de buitenwereld terecht gekomen ziekteverwekkers en hun verspreiding.

Wat is bekend over de invloed van atmosferische factoren op het vóórkomen van ziekten van het zenuwstelsel in het algemeen, en van de encephalitis postvaccinalis in het bijzonder? (Wij laten hier buiten beschouwing die vormen van encefalitis, welke door de steek van bepaalde insecten worden overgebracht.) Het duidelijkst laat zich deze invloed demonstreren, wanneer er seizoenverschillen bestaan. Zo komt de kinderverlamming vooral in de nazomer voor, waartegenover de encephalitis lethargica zich juist in het prille voorjaar voordeed.

In de tropen beschreef VAN WULFFTEN PALTHE (1932) een ziektebeeld, berustende op een dystonie van het vegetatieve systeem, dat hij leiodystonie noemde, waarbij functionele circulatiestoornissen in de hersenen tot uitvalverschijnselen aanleiding kunnen geven: lipothymieën, dikwijls met trekkingen gepaard, en kortdurende hemiplegieën, die in enkele uren voorbijgaan en zich later kunnen herhalen. Behalve het klimaat zelve zou ook een verkeerde levenswijze een rol spelen.

Zonnebestraling van enige duur, op het hoofd, geeft hyperemie van de hersenen. Warm (vochtig) weer kan tot stoornissen in de warmtehuishouding aanleiding geven, met als ergste gevolg de warmteberoerte. Hierbij worden pathologische veranderingen in de hersenen gevonden, zoals hemorragieën, verval van ganglioncellen en microgliaproliferatie (HAYMAKER et al. 1947, ASH en SPITZ 1947).

Koude (al of niet met vocht gecombineerd) en afkoeling worden verantwoordelijk gesteld voor verlammingen, zoals facialisparese, serratusverlamming, acute scapulohumerale paralyse (GATHIER et al. 1960), of van een myelitis (refrigeratie-myelitis).

REWERTS (1948) beschreef hersenafwijkingen bij soldaten, die lange tijd aan hevige koude blootgesteld waren geweest.

WAYBURN (1947) beschreef neurologische stoornissen bij boven zee afgeschoten piloten, die enige tijd in het water hadden doorgebracht.

PETTE en PETTE (1956) zien demyeliniserende ontstekingen van het centrale zenuwstelsel niet alleen na afkoeling, doch ook na zonnebestraling ontstaan.

Döring (1942) beschrijft een encefalo-myelitis bij een kind na een hoogtezonbestraling.

H. Müller (1958) noemt als uitwendige factoren, welke mogelijk met betrekking tot de encephalitis postvaccinalis een rol zouden spelen, „het weer" en zonnebaden, evenals Kundratitz (1953).

Ook Herrlich et al. (1956) en Kaiser en Reuss (1953) wijzen op de betekenis van afkoeling.

In ons land meende men (Encephalitis-rapport 1932) een seizoensinvloed met betrekking tot de encephalitis postvaccinalis te moeten aannemen (periode 1924 tot en met 1927). Vermeld werd, dat de hoogste frequentie in de maanden februari en maart voorkwam. Ook wanneer men aanneemt, dat in deze maanden een zogenaamd neurotroop vaccin verstrekt is, kunnen de verschillen tussen de verschillende maanden hierdoor niet worden verklaard.

Bijl (1938) hield naar aanleiding van deze Nederlandse gegevens dan ook rekening met de mogelijkheid van een seizoensinvloed. Oorspronkelijk verklaarde Terburgh deze door de werkzaamheid van een virus aan te nemen, dat vooral in de vroege lente zou circuleren. Wiersma (1929) e.a. sloten zich bij deze verklaring aan.

Wij vragen ons af of deze verhoogde ziektekans in de genoemde maanden niet kan hebben samengehangen met de verminderde hoeveelheid calcium in het bloedserum. Onderzoekingen hebben immers aangetoond, dat in onze streken in deze maanden — de tijd van de rachitis en de (latente) tetanie — de calciumspiegel het laagst is. Er bestaat dan een verhoogde prikkelbaarheid van het zenuwstelsel. De hoeveelheid calcium in het bloedserum houdt verband met de hoeveelheid ultraviolette stralen, welke afhankelijk is van de zonnehoogte.

De jaren na 1927 leenden zich er niet toe, de bovengenoemde waarneming te bevestigen. Na dit jaar werd ten gevolge van het opschortingswetje hoe langer hoe minder gevaccineerd. (In 1929 waren het de massavaccinaties naar aanleiding van de pokkenepidemie te Rotterdam, die hoofdzakelijk het tijdstip van het vóórkomen van de meeste gevallen bepaalden.)

Ook na 1940 werd het steeds moeilijker, deze seizoensinvloed nog eens na te gaan. Dit komt niet alleen door de sterk verbeterde profylaxe (vitaminetoediening en hoogtezonbestraling in de wintermaanden) met als gevolg een vrijwel niet meer vóórkomen van de twee genoemde, vroeger allerminst zeldzame ziektebeelden, maar óók doordat men het kind hoe langer hoe eerder inent. Vaccineerde men in de genoemde periode op de kleuterleeftijd, thans gebeurt dit dikwijls al wanneer de zuigeling 2–3 maanden oud is. De calciumspiegel in het bloed krijgt geen gelegenheid en geen tijd om te dalen!

Muggia, geciteerd door André-Balisaux (1953), beschreef in 1928 een encephalitis postvaccinalis bij twee kinderen, lijdende aan spasmofilie.

Jacob (1956) en Herrlich et al. (1956) wijzen eveneens op de spasmofilie als een factor die van betekenis kan zijn, evenals De Vries (1960).

Herrlich et al. vonden onder hun 78 gevallen viermaal een rachitis, tweemaal een spasmofilie.

Ook Berger (1958) raadt aan bij de primovaccinatie o.a. te letten op het vóórkomen van stuipen en rachitis.

In ons land was het Plantenga, die in 1938 ervoor pleitte, juist in verband met deze verhoogde prikkelbaarheid van het zenuwstelsel, de vaccinaties in de eerste maanden van het jaar stop te zetten. De medische subcommissie uit de Staatscommissie inzake de vaccinatie (1938) zegt in haar rapport als contra-indicatie van de pokkenvaccinatie te beschouwen „de zware vormen van rachitis en bepaalde afwijkingen van het centrale zenuwstelsel zoals spasmofilie, tetanie en astma". Thans zijn echter geen seizoensinvloeden merkbaar. Lhermitte (1950) ontkent ze dan ook.

Zoals reeds gezegd is het typische van aandoeningen, die door bepaalde meteorologische factoren worden veroorzaakt, het plotseling veelvuldig vóórkomen, de vorming van groepjes (De Rudder 1952). Wij hebben nagegaan of dit voorkomt bij de sinds 1952 ons bekende ziekte- en sterfgevallen. Daartoe hebben wij figuur 22 getekend, waarbij wij de volgende toelichting geven. De gevallen zijn aangegeven door middel van zwarte lijntjes en aangebracht op de plaats van de „jaarlijn", die zo nauwkeurig mogelijk overeenkomt met de datum van het optreden van de eerste verschijnselen. De korte lijntjes geven de leeftijdsgroep aan jonger dan 2 jaar, de lange representeren de ouderen. De letale gevallen worden aangeduid met kruisjes. De lijntjes eindigend in een knopje stellen militairen voor van zee-, land- en luchtmacht. Ook drie gevallen van revaccinatie-encefalitis zijn aangegeven (zie verklarende tekst onder tabel 48), evenals — en dit om meer materiaal te verkrijgen — de gevallen alleen aan het C.B.S. bekend (dus niet geverifieerd). Deze werden „omgekeerd", dat wil zeggen onder de jaarlijnen, getekend.

Onder enkele lijntjes werd een blokje aangebracht, om aan te geven dat deze gevallen zich op éénzelfde dag hadden voorgedaan. In de figuur ziet men inderdaad het verschijnsel van het optreden van groepjes (onder groep te verstaan een aantal van 2 of meer gevallen per week). Deze groepsvorming kan niet worden verklaard uit het aantal verrichte vaccinaties, hetgeen uit tabel 48 blijkt (zie uitslaande tabel achterin).

Moet aan deze groepjes dan enige betekenis worden toegekend met betrekking tot het bestaan van de één of andere uitwendige „groepjesvormende" factor, zoals bijvoorbeeld een atmosferische invloed? Deze vraag is aan de hand van ons materiaal niet te beantwoorden.

Wanneer namelijk de verdeling van het materiaal — in totaal 99 gevallen — statistisch wordt geanalyseerd, blijkt dat deze nog door het toeval bepaald kan zijn! Voor het aannemen van een atmosferische invloed, zoals die tot uiting komt in de vorming van groepjes, bestaat vooralsnog geen reden, althans niet in ons land onder de omstandigheden, zoals die in het genoemde tijdperk geheerst hebben.

Volgens de literatuurgegevens zouden deze invloeden en wel in het

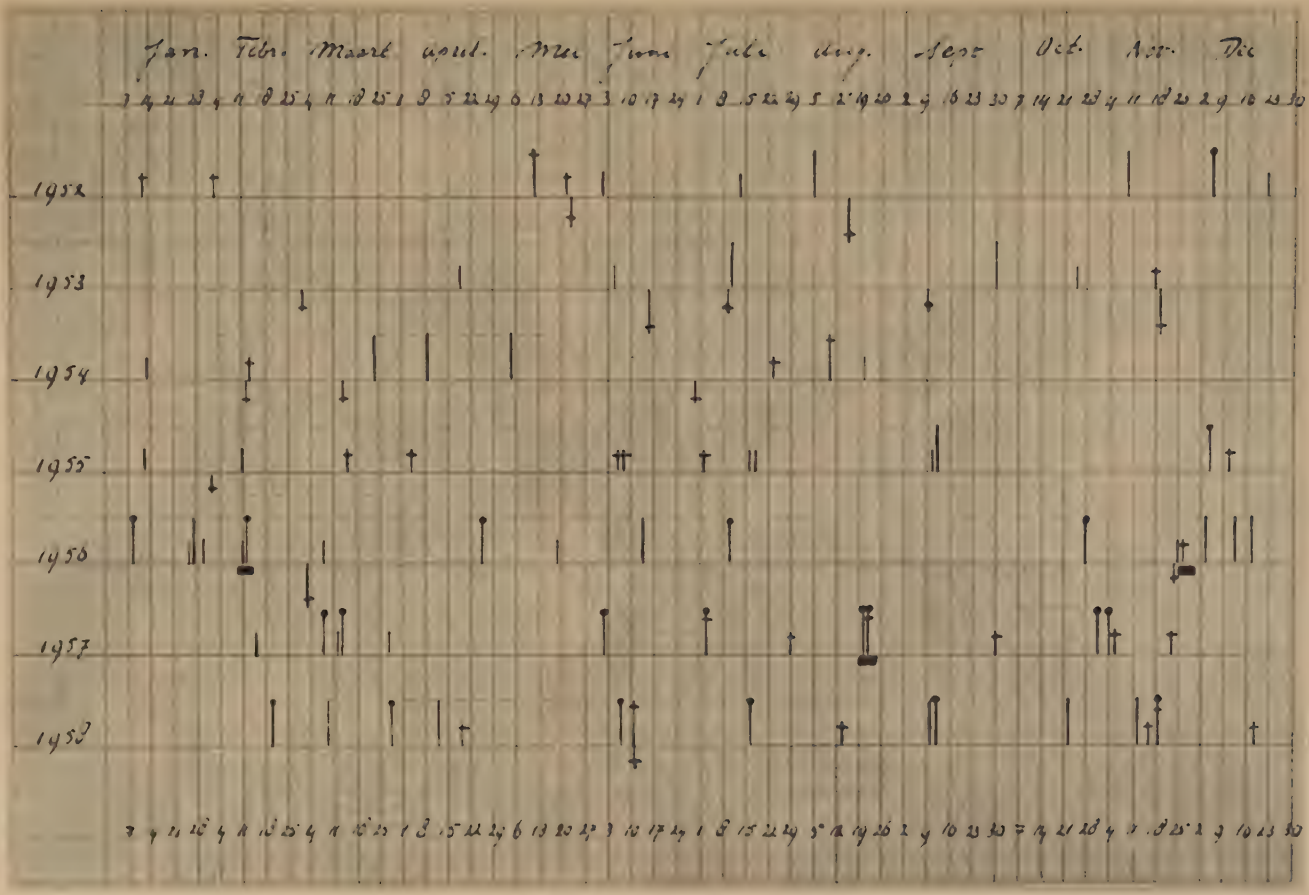

Jan. Febr. Maart April Mei Juni Juli Aug. Sept. Oct. Nov. Dec.
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958

Fig. 22.

bijzonder afkoeling, zonnebestraling en hitte, althans incidenteel, tot het uitbreken of het ontstaan van een encefalitis kunnen bijdragen.

In het ons ter beschikking staande materiaal hebben wij enkele ziektegevallen gevonden, waarbij aan een dergelijke invloed gedacht werd, of gedacht kan worden. Bijzonderheden worden hieronder gegeven.

1. A., vrouw, 29 jaar oud. Opname 24 mei 1951. Diagnose myelitis postvaccinalis. Inentingsdatum 7 mei.
   Uit de anamnese bleek het volgende. Op de middag van de 24e april op de koude grond in het gras gelegen. Het was die dag ook ,,niet erg warm''. 's Nachts kreeg zij pijnen in het linker been, waardoor zij niet goed stil kon liggen, welke pijnen in de loop van de volgende ochtend verdwenen, om 's middags weer terug te keren na zitten op een koude steen. Zij kreeg een lam en moe gevoel in het been, waarvoor zij enkele dagen thuis bleef, totdat de klachten verdwenen. Twaalf dagen post vaccinationem ontwikkelde zich de myelitis postvaccinalis met gevoelsstoornissen en paresen van beide benen. In het begin was het linker been het meest hyperesthetisch.
   Hier werd gedacht aan een lichte predisponerende (lokaliserende) aandoening, veroorzaakt door de afkoeling.

   Na bestudering van de volgende vijf ziektegeschiedenissen kan men zich ons inziens niet aan de indruk onttrekken dat er een zeker verband bestond tussen het uitbreken van de ziekteverschijnselen en een voorafgaand zonnebad c.q. zonnebestraling.
2. B., vrouw, 23 jaar oud. Primovaccinatie op 25 juli 1954.
   Op 6 augustus bracht zij de gehele dag aan het strand door. Werd de volgende ochtend bewusteloos in bed aangetroffen en overleed bij aankomst in het ziekenhuis.
3. C., militair, 20 jaar oud. Primovaccinatie 26 juni 1956.
   Vaccinatiereactie op de 9e en 10e dag post vaccinationem. Op 9 juli 's middags op het strand gezonnebaad. Niet gezwommen. Voelde zich de volgende ochtend niet lekker en kreeg weer koorts. 's Avonds suffig. Was de volgende dag in coma. Er ontwikkelde zich een zwaar ziektebeeld met hyperpyretische temperaturen (boven 41 °C). Patiënt bleef 9 dagen lang in coma, doch herstelde geheel.
   De diagnose luidde: Encephalo-myelitis postvaccinalis.
4. D., militair, 21 jaar oud. Primovaccinatie 20 mei 1957.
   Van 8e–11e dag post vaccinationem vaccinatiereactie. Op 2 juni, bij zonnig warm weer met maximumtemperaturen tot 25 °C 's middags met zijn meisje gewandeld, en op het strand in uniform ,,in de zon zitten te bakken''. Werd omstreeks 19 uur niet goed, en werd de volgende dag comateus in zijn krib aangetroffen. De diagnose werd gesteld op meningo-myelo-encefalitis.
5. E., jongen, 17 jaar oud. Op 25 augustus 1958 ingeënt.
   Werd in de 2e week van september opgenomen met symptomen van een dwarslesie, die zich niet volledig herstelde.
   Het weer was in dat tijdvak bijzonder zonnig en warm. In het binnenland werden temperaturen tot 30 °C gemeten. Ondanks zijn inenting zwom de jongen regelmatig in de Waal en zonnebaadde.
6. F., militair, 22 jaar oud. Revaccinatie op 26 juni 1957.
   Plaatselijk ontstond een immuniteitsreactie. In de nacht van 3 op 4 juli mors subita.
   Het weer was in de voorafgaande week zeer warm geweest, met tropische temperaturen van 30–35 °C. In de loop van de middag van de 3e juli ontlastte zich boven geheel Nederland een zeer zwaar onweer. Er bestond een hoge vochtigheidsgraad van de lucht.

De betrokken militair had 's middags gezwommen. Hij voelde zich 's avonds blijkbaar niet goed en klaagde er bij zijn kameraden over, dat hij bij het terugrijden naar de kazerne enige malen van zijn fiets was gevallen. 's Nachts hoorde men hem kreunen. Bij de reveille werd hij dood in bed aangetroffen.
Er werd een autopsie verricht, voor de beschrijving waarvan wij naar blz. 70 verwijzen.
Hier leggen wij de nadruk op het feit, dat microscopisch, diffuus verspreid in cerebro, verse perivasculaire bloedingen werden aangetroffen en hier en daar ganglionceldegeneratie. In de longen bestond een hemorragisch oedeem.
Hier en daar waren de alveoli vrijwel alleen met bloed gevuld. Deze veranderingen vindt men onder andere bij mensen, overleden aan een warmteberoerte.
De diagnose luidde: Postvaccinale encefalopathie.
Het is wel zeer waarschijnlijk, dat de aanhoudende hoge buitentemperatuur bij het ontstaan van deze afwijkingen een rol heeft gespeeld.

Uit ons materiaal is niet gebleken, dat er in ons land, in de door ons onderzochte periode, een algemene invloed van het klimaat met betrekking tot het vóórkomen van encephalitis postvaccinalis aanwezig is geweest. In incidentele gevallen echter kon niet worden ontkend, dat het uitbreken (ontstaan?) van de ziekteverschijnselen mogelijk (mede) onder invloed van bepaalde meteorologische invloeden was bepaald.

Zo doet men er ons inziens verstandig aan, het nemen van zonnebaden de eerste twee–drie weken na een pokkenvaccinatie te verbieden. Voor militairen geldt dit verbod gedurende een achttiendaagse periode post vaccinationem.

5. *Infectieziekten*

In de voorafgaande bladzijden (zie bijvoorbeeld onder de lokale factor en de conditie) werd reeds gesproken over de invloed van infectieziekten met betrekking tot het vóórkomen van postvaccinale encefalitis.

Het besprokene kunnen wij als volgt samenvatten:

a. Voorafgegane infectieziekten, vooral die van het zenuwstelsel, zouden kunnen predisponeren voor een encephalitis postvaccinalis bij een latere inenting.
b. Vaccinatie in de incubatie of reconvalescentie van een infectieziekte verhoogt de kans op een cerebrale complicatie.
c. Inenting ten tijde van een epidemie kan gepaard gaan met een verhoogde frequentie van aandoeningen van het centrale zenuwstelsel in de postvaccinale periode.

Tijdens ons epidemiologisch onderzoek hebben wij speciaal gelet op de onder sub c genoemde mogelijkheid; ook werd nagegaan of er in de onmiddellijke omgeving van de patiënt onder mens of dier infectieziekten voorkwamen.

Vooral belangrijk zijn infectieuze aandoeningen van het centrale zenuwstelsel en ziekten, zoals de acute exanthemen bijvoorbeeld, die in een zeker percentage der gevallen door complicaties van dit zenuwstelsel worden ge-

volgd. Wat voor invloed hebben dergelijke ziekten op het ontstaan van complicaties van het centrale zenuwstelsel in de postvaccinale periode?

In het algemeen kan men ons inziens de volgende mogelijkheden onderscheiden:

1. Ook zonder vaccinatie zou de complicatie zijn ontstaan. Er is dan sprake van een toevallig uitbreken in de postvaccinale periode, een coïncidentie.
2. Ook zonder infectieziekte zou de complicatie zijn ontstaan. Er is dan sprake van een „echte" postvaccinale aandoening.
3. De vaccinia en de andere infectieziekten beïnvloeden elkaar zodanig, dat alleen door deze wederzijdse inwerking de postvaccinale aandoening kon ontstaan.

Wij zullen op deze drie mogelijkheden nader ingaan.

In verband met de geringe frequentie van encephalitis postvaccinalis onder de 0- en 1-jarigen verkondigde JULIUS in 1938 de mening, dat deze complicatie niet anders was dan een samentreffen van een encefalitis, op deze leeftijd veelvuldig voorkomend, met de handeling van de vaccinatie. Bij kleuters echter zou hiervan geen sprake kunnen zijn. Julius baseerde zijn mening op statistische gegevens en beschouwingen.

LEOPOLD (1938) verwierp deze mening niet doch vond, dat het gegeven bewijs niet voldeed. PEETERS en NEURDENBURG (1938) waren van opvatting, dat er niets ten voordele of ten nadele van deze coïncidentietheorie was bewezen.

DROGENDIJK (1938 en 1939) volgde Julius gedeeltelijk. Volgens hem zou er slechts in een deel van de ziektegevallen van een toevallig samentreffen sprake zijn.

Beschouwt men de thans bekende incubatietijden van de encephalitis postvaccinalis bij 0- en 1-jarigen, dan ziet men, dat zij de normale verdeling volgen. Wanneer de ziekte zou berusten op een coïncidentie zou dit niet het geval zijn. De frequentie van de lengte van de incubatietijden, in curve gebracht, zou dan geen top mogen vertonen, doch een lijn moeten benaderen, welke evenwijdig aan de horizontale as loopt, aangezien de kans op een encefalitis elke dag van de postvaccinale periode even groot zou zijn.

De mening van JULIUS lijkt ons niet juist. Dit neemt niet weg, dat natuurlijk coïncidentie zo nu en dan op kan treden. De kans dat men hiermede te maken heeft wordt ons inziens groter, naarmate de encefalitis vroeger in de postvaccinale periode optreedt. Hetzelfde geldt wanneer de encefalitis zeer laat in de postvaccinale periode optreedt.

ERNST DE VRIES (1928) beschreef een zuigeling van $1^1/_2$ maand, die 3 dagen post vaccinationem een encefalitis kreeg. Het kind overleed; in cerebro werden de afwijkingen van encephalitis lethargica gevonden. De Vries meende, dat deze encefalitis toevallig in de postvaccinale periode viel.

Bij de behandeling van de encefalitis na een biologische revaccinatie hebben wij ons zelf de vraag gesteld, of hier nu niet juist van een coïncidentie gesproken moest worden. De frequentie is namelijk zeer laag: 1 op 50.000 – 1 op 100.000; bovendien worden in cerebro grote verschillen in histopathologische afwijkingen gevonden. Deze tonen bij de 0- tot 1-jarigen juist een tamelijk constant beeld. De incubatietijden kunnen ons bij de beantwoording van deze vraag niet helpen; het aantal is te gering om hiervan een frequentieverdeling te maken.

In het begin van de encefalitis-era werd o.a. in ons land aan een verband gedacht tussen de „nieuwe ziekte", encephalitis postvaccinalis, en de toen eveneens „nieuwe ziekte" encephalitis lethargica. Oorspronkelijk meende men, dat de beide frequenties in de verschillende maanden met elkaar parallel liepen. Deze mening kon zich niet handhaven.

Ook een samenhang met andere neurotrope infecties werd overwogen, zo bijvoorbeeld met de poliomyelitis anterior acuta (in het vervolg kortheidshalve poliomyelitis of polio te noemen). Deze samenhang stellen de verschillende auteurs zich verschillend voor.

Bekend is dat velen van mening zijn, dat de pokkeninenting een polio zwaarder zou kunnen doen verlopen, of wel een vorm, die anders latent zou zijn gebleven, manifest zou kunnen maken, waarbij verlammingen juist in het ingeënte lichaamsdeel zouden optreden. Men zou kunnen spreken — dit, omdat verband met de vaccinatie wordt aangenomen — van een „postvaccinale poliomyelitis".

In ons land was het, voor zover ons bekend, het eerst Verjaal (1947, 1950), die de aandacht op deze mogelijkheid vestigde. Vaccinatie zou dus als „baanbreker" voor een aanwezige polio-infectie kunnen optreden. Vele publikaties zijn over dit onderwerp verschenen, die wij niet zullen aanhalen. Wij willen alleen noemen die van MacIver (1956), aangezien deze iets nieuws bracht. Tegen de pokken gevaccineerde kleuters zouden minder kans hebben op het acquireren van een latere polio-infectie, dan ongevaccineerde! Het was MacIver namelijk opgevallen, dat tijdens een polio-epidemie er minder gevaccineerde kleuters onder de 5 jaar ziek werden, dan niet gevaccineerde

Chalke et al. (1956) deden eveneens een onderzoek, doch hun getallen waren te klein om een conclusie toe te laten. Puntigam en Berger (1956) konden deze beschermende werking van de vaccinatie in hun materiaal niet aantonen.

Omgekeerd zou men kunnen denken, dat een voorafgegane poliomyelitis het centrale zenuwstelsel voor latere aandoeningen blijvend zou kunnen predisponeren.

Verwezen moge worden naar de opvatting van Piette en Van Bogaert (1956), op blz. 158 weergegeven, dat een polio blijvende veranderingen in de vascularisatie zou kunnen geven, die een neurogene dispositie veroorzaken.

Ook Falk (1950) schreef een plotselinge toeneming van de encephalitis postvaccinalis-frequentie in 1948 te Graz in Oostenrijk toe aan een ver-

kregen neurogene dispositie van de bevolking door een poliomyelitis-epidemie, die in het voorafgaande jaar had plaatsgevonden (zie blz. 178).

VERLINDE en NANNING (1957) vroegen zich echter af of deze toeneming niet zou kunnen samenhangen met infecties veroorzaakt door het virus van de Russian Spring Summer Encephalitis. Dit virus werd in 1953 in het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde geïsoleerd uit materiaal van patiënten lijdende aan een meningo-encefalitis, welk materiaal uit Graz werd toegestuurd. In deze plaats heerste toen een epidemie (VERLINDE 1956).

SINNECKER (1961) meende een duidelijk geografisch verband te zien tussen het voorkomen van e.p.v. en deze Russian Spring Summer Encephalitis. Naar zijn mening worden vele gevallen van e.p.v. veroorzaakt door het — tengevolge van de vaccinatie — manifest worden van een klinisch latent gebleven infectie!

De zogenaamde Commissie artikel 3.2 Wet Immunisatie Militairen, die de Minister van Defensie heeft geadviseerd betreffende de pokkenvaccinatie van militairen, beschouwt een „genezen poliomyelitis" niet als een contra-indicatie. Voorzichtigheidshalve geven wij echter aan personen, die verlammingen hebben overgehouden, bij de primovaccinatie een extra hoeveelheid vaccinia-gammaglobuline.

Gedurende een polio-epidemie — over het algemeen is men thans van mening ten tijde hiervan geen routine-inentingen te moeten doen — zal het voorkomen, dat in de postvaccinale periode een aandoening van het centrale zenuwstelsel optreedt. Waarmede heeft men dan te maken? Met een coïnciderende of met een postvaccinale poliomyelitis, dan wel met een postvaccinale meningo-myelo-encefalitis, al of niet ontstaan „onder invloed" van de polio-infectie? Een differentiaaldiagnose op de klinische verschijnselen alléén is in zulke gevallen onvoldoende (LINNEWEH en OEHME 1957).

De poliomyelitis-infectie wordt eerst aannemelijk gemaakt door het aantonen van het virus in de ontlasting en een significante stijging van de hiertegen gerichte antistoffen in het bloed De kans op een verband met de vaccinatie wordt des te kleiner, naarmate de aandoening eerder in de postvaccinale periode valt, of langer hierna (wanneer men aanneemt, dat het lichaam zich 21 dagen na de inenting volledig van de gevolgen hiervan heeft hersteld, is verband zeker niet aan te nemen, wanneer de aandoening optreedt na een periode, die langer is dan 3 weken plus de incubatietijd van deze aandoening). EHRENGUT (1957), die alle sinds 1900 beschikbare literatuur over dit onderwerp heeft bestudeerd, neemt verband aan, wanneer de aandoening van 5 tot 21 dagen na de inenting optreedt. Deze periode lijkt ons dus te kort.

Wanneer het serologische en virologische onderzoek negatief uitvallen, heeft men meer kans met een postvaccinale meningo-myelo-encefalitis te maken te hebben.

In geval de patiënt overlijdt kan histopathologisch onderzoek een aanwijzing geven.

In het archief van de Gezondheidsraad bevinden zich enkele ziektegeschiedenissen van kinderen, bij wie poliomyelitis in de postvaccinale periode optrad.

Wij laten hieronder drie ziektegeschiedenissen uit ons materiaal volgen.

a. A., militair, 20 jaar. Primovaccinatie op 28 december 1955.
Op 9 januari 1956 opname met verschijnselen van een postvaccinale encefalitis: koorts, hoofdpijn, later nekstijfheid en afwisselend somnolentie en delireren. Patiënt was niet aanspreekbaar. Voor zover neurologisch onderzoek mogelijk was – bij elke aanraking werd patiënt onrustig – werden gevonden een positieve Kernig en negatieve buikreflexen beiderzijds, afwezige kniepees- en achillespeesreflexen beiderzijds.
Met veel moeite werd lumbaalpunctie verricht. Uitslag: Cellen 911/3. Totaal eiwit 52 mg %, Nonne en Pandy zwak positief. Suiker 66 mg %.
Patiënt herstelde vlot, doch kreeg nog op 4 februari een recidief: hoofdpijn, nekstijfheid en opnieuw liquor-afwijkingen!
Uit de feces werd poliomyelitisvirus type I gekweekt.
Helaas werd, door een verzuim, geen tweede bloedmonster afgenomen, zodat het onderzoek op de ontwikkeling van polio-antistoffen niet plaats kon vinden.
Vermeldenswaard is nog dat patiënt afkomstig was uit Zoeterwoude, uit een streek, waar in de zomer van 1956 veel gevallen van poliomyelitis, veroorzaakt door type I voorkwamen.
De diagnose werd gesteld op postvaccinale encefalitis, met tussen haakjes vermeld: atypische poliomyelitis?

b. B., jongen, 11 maanden oud.
Drie en een halve week na de vaccinatie (juni 1957) plotseling hoge koorts met stuipen.
Succombeerde bij aankomst in het ziekenhuis. Er werd autopsie verricht. In cerebro werden de verschijnselen van een toxische encefalopathie gevonden.
Uit een stukje van de hersenstam werd poliomyelitisvirus type I gekweekt.
De diagnose luidde: poliomyelitis.

c. Het 3 maanden oude meisje C. werd op 15 oktober 1959 ingeënt; op 18 oktober kreeg zij wat koorts en spuugde. Zij was echter niet erg ziek en na twee dagen weer in orde. Op 22 oktober kreeg zij opnieuw koorts, braakte en had lichte meningeale prikkelingsverschijnselen, waarvoor opname in een ziekenhuis volgde. Zij bleek een bomberende fontanel te hebben, was bij oppakken, naar het scheen, pijnlijk en was wat nekstijf. De reflexen waren symmetrisch hoog. Uitslag liquor-onderzoek: cellen 450/3 (vrijwel alle mononucleaire). Totaal eiwit 38 mg %, glucose 53 mg %, bloedsuiker 106 mg %. Het kind werd op 31 oktober in goede conditie ontslagen. Uit de feces werd poliomyelitisvirus type II gekweekt.
De diagnose luidde: poliomyelitis (aparalytische vorm) of encephalitis postvaccinalis?

De drie ziektegeschiedenissen tonen ons inziens alle iets bijzonders. Bij de eerste patiënt kwam het bij encephalitis postvaccinalis zo zeldzaam geachte recidief voor. Bij de tweede was er eveneens een ongewone ontwikkeling: een peracuut begin met een snelle dodelijke afloop, zo snel, dat in cerebro de veranderingen, kenmerkend voor een poliomyelitis, nog niet waren ontstaan. Bij de derde was het aantal cellen in de liquor voor een „gewone encephalitis postvaccinalis bij de zuigeling" ongewoon hoog! Men dient bij deze drie gevallen rekening te houden met de mogelijkheid,

dat het afwijkende verloop het gevolg is geweest van de wederzijdse inwerking van de twee virusinfecties op elkaar. Zelfs moet de mogelijkheid worden overwogen, dat de verschijnselen niet ontstaan zouden zijn, wanneer slechts één virus in het spel was geweest. De vraag naar het aandeel van elk virus afzonderlijk in het ontstaan en de ontwikkeling der verschijnselen is niet te beantwoorden. Ook niet in de twee volgende ziektegevallen:

1. Militair D. Primovaccinatie: 4-2-1959.
   Reeds op 8 februari koorts tot 39,5°, op 12 februari tot 40,2°. Daar patiënt suffig werd, werd hij ter observatie in een ziekenhuis opgenomen (15 februari 1959). Hier bleek hij een zieke indruk te maken, doch goed aanspreekbaar te zijn. De temperatuur was 38,6°. Bij intern onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Bij neurologisch onderzoek bleken de peesreflexen aan armen en benen laag te zijn, waarbij de linker KPR lager was dan de rechter. Verder waren er geen bijzonderheden!
   Lumbaalpunctie 16 februari 1959: Heldere liquor. Cellen: 120/3 (eenkernigen). Pandy: +. Nonne: +. Colloïdcurven licht afwijkend.
   De patiënt werd alleen behandeld met antipyretica.
   *Virologisch onderzoek:* Uit de feces werd geen virus geïsoleerd.
   Serologisch onderzoek: Een serumpaar respectievelijk afgenomen op 17 en 24 februari toonde geen titerstijging van de antistoffen tegen lymfocytaire meningitis, bof, Russian spring-summer encephalitis, influenza A en B en de adenovirusgroep.
   Het E.E.G. op 26 februari gaf als uitslag: Geen specifiek pathologische kenmerken; het geheel wijst echter op een mesodiëncefale functiestoornis. Het verschijnsel kan verkregen, doch ook congenitaal zijn.
   Herhaling van het E.E.G. op 3 april: Er is toch enige versnelling en regulering van het alfaritme, terwijl de thetacomponenten en onregelmatigheden over het algemeen veel minder zijn geworden. Men kan dus wel aannemen, dat de lichte functiestoornissen het gevolg zijn geweest van een doorstane lichte aandoening van het cerebrum.
   Merkwaardig was, dat de liquorafwijkingen slechts langzaam teruggingen. Op 16 maart bedroeg het aantal cellen 32/3, de reactie van Pandy een spoor en het totaal eiwit 36 mg %. Bovendien werd bij elektromyografisch onderzoek een partiële denervatie gevonden op verschillend niveau. Zowel aan de onderste als de bovenste extremiteiten was een uitval van perifere neuronen.
   Hoewel de opname reeds meer dan een maand geleden geschied was, werd besloten opnieuw een serumpaar te onderzoeken, thans op neutraliserende antistoffen tegen polio. Misschien, dat men uit een titerdaling enige conclusies kon trekken.
   De serummonsters werden afgenomen op 13 maart en 3 april. Het onderzoek had tot resultaat:

| | Polio I | Polio II | Polio III |
|---|---|---|---|
| Serum 13-3-'59 | 0 | 32 | 32 |
| Serum 3-4-'59 | 0 | 32 | 128 |

   Dus een 4-voudige titer*stijging* van de neutraliserende antistoffen tegen het poliomyelitisvirus type III! Een merkwaardige vondst!
   In het algemeen wordt een dergelijke titerstijging als bewijzend geacht voor een infectie.
2. Een 8 maanden oude vrouwelijke zuigeling wordt 16 dagen na de primovaccinatie opgenomen in een kinderkliniek met de volgende anamnese: Een week na de vaccinatie, toen de pokken opkwamen, diarree gekregen, 5–6 maal per dag. Braakte toen niet. Eerst twee dagen voor de opname werd de huisarts geroepen, die aan een middenoorontsteking dacht en acipen gaf. Het kind begon echter

hoe langer hoe minder te drinken en toen het begon te braken volgde de opname. De zuigeling maakte geen erg zieke indruk. De temperatuur bedroeg 38,2°. Op de rechter bovenarm bevond zich een indrogende pokpuist. Op romp en schouders wordt een verblekend (vaccinatie?) exantheem aangetroffen.
Het kind huilt bij aanraken en opnemen. Er is geen nekstijfheid, de fontanel bombeert misschien iets. De beide trommelvliezen tonen een mooie lichtreflex. Verder worden geen bijzonderheden gevonden.
Lumbaalpunctie: Cellen 402/3 (hoofdzakelijk eenkernigen). Erytrocyten 5000/3. Pandy: spoor. Totaal eiwit 21 mg %.
Het kind herstelde vlot (voedingsregeling) en werd twee en een halve week na opname hersteld ontslagen. Als verrassing kwam het bericht, dat uit de feces het poliomyelitisvirus type II was gekweekt, terwijl in beide serummonsters (met een tussenpoos van 14 dagen afgenomen) *geen* neutraliserende antistoffen werden aangetroffen tegen de drie typen van het poliovirus.

Dezelfde moeilijkheden en problemen doen zich voor bij het samentreffen van de vaccinatie met andere infectieuze en post-infectieuze aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Hoe moet men de meningo-encefalitis interpreteren, optredend in de postvaccinale periode ten tijde van een epidemie van meningitis serosa? Hoe de encefalitis, die ontstaat na een vaccinatie, die later verricht blijkt te zijn in de incubatieperiode van mazelen, bof, influenza en andere aandoeningen, waarbij cerebrale complicaties regelmatig voorkomen? Hoe de postvaccinaal optredende meningitis, welke veroorzaakt blijkt te zijn door meningo- of pneumococcen! Kon deze infectie misschien alleen tot uiting komen door de weerstandsverzwakkende invloed van de vaccinia?

Ter illustratie van het boven behandelde volgen hier drie ziektegeschiedenissen:

1. Een 20-jarige jongeman onderging op 23 oktober 1952 een primovaccinatie. Op de 14e dag post vaccinationem werd hij in een ziekenhuis opgenomen met hevige hoofdpijn en nekstijfheid. Neurologisch onderzoek leverde verder op: rechts hogere reflexen dan links. De sensibiliteit was rechts minder dan links. Duidelijke ataxie van rechterarm en -been.
Bij de lumbaalpunctie bleek de druk verhoogd (meer dan 25 cm water). De liquor bevatte 900/3 cellen en normale eiwit- en glucosewaarden. De reacties van Nonne en Pandy waren licht positief. De goudsolcurve was pathologisch. Op het eerste gezicht een geval van een complicatie van de primovaccinatie tegen pokken, waaraan niets bijzonders was! Het epidemiologisch onderzoek leverde echter de volgende gegevens op. In zijn woonplaats, een dorpje van 3300 inwoners, een tiental kilometers ten noorden van Groningen gelegen, kwamen volgens inlichtingen van de plaatselijke medicus, in de laatste tijd vele gevallen voor van meningo-encefalitiden. Nadat op 18 augustus een zuigeling met een paralytische poliomyelitis in een ziekenhuis was opgenomen, deed zich op 11 september in een gezin van 6 personen het eerste geval voor van een aandoening, waarvan de verschijnselen waren: hoofdpijn, braken en nekstijfheid, welke symptomen reeds na enkele dagen weer verdwenen waren. In dit gezin werden de 40-jarige moeder en drie dochters (5–10 jaar) achtereenvolgens ziek. In de loop van de volgende weken deden er zich in het dorp meer dergelijke ziektegevallen voor, waarvan bij twee (het betrof hier een 19-jarig meisje en een 7-jarige jongen, die respectievelijk op 28 september en 14 oktober ziek waren geworden) lumbaalpunctie kon worden verricht, aangezien zij in een ziekenhuis

KAART no. 5.

werden opgenomen. Er waren duidelijke afwijkingen in het lumbaalvocht. De diagnose luidde: aparalytische poliomyelitis of een „meningitis lymphocytaria". Virologisch onderzoek was niet gedaan.
Om de toestand nog te compliceren brak, enkele weken na de bovengenoemde datum van 11 september, een bofepidemie uit, die ten tijde van het onderzoek (eind november) nog voortduurde. Enkele bofpatiëntjes toonden ook verschijnselen van een meningo-encefalitis!
Voor zover bekend bevonden zich onder deze patiënten geen, die reeds eerder ziek waren geweest met verschijnselen van meningitis. Vermeldenswaard is verder, dat de bij onze encefalitis-patiënt verrichte primovaccinatie de eerste was sedert 3 maanden. De inentingen tegen pokken waren stopgezet in verband met de polio-epidemie, die in 1952 in ons land heerste. Onze patiënt had echter reisplannen, wat het motief was voor de vaccinatie. In kaart no. 5 laten wij

de plattegrond zien van het dorpje, waarop door middel van grote stippen de huizen zijn aangegeven, waarin zich een geval van meningo-encefalitis had voorgedaan. Van een aantal stippen uit ziet men enige lijnen uitgaan. Het aantal lijnen geeft aan, hoeveel gevallen er in de desbetreffende woning waren voorgekomen. Het patiëntje met paralytische poliomyelitis woonde in de woning, aangegeven met het teken ×, onze patiënt in die gemerkt met +.
Het op de plattegrond van het dorpje aangegeven aantal patiënten moet in werkelijkheid veel hoger zijn geweest. Eenmaal gewend aan de ziekte, die dikwijls slechts met geringe symptomen gepaard ging en in enkele dagen genas, vond men het niet meer de moeite waard om doktershulp in te roepen. Virologisch onderzoek werd niet verricht. Dit gebeurde wél bij onze patiënt, met helaas negatief resultaat. Dit geval van postvaccinale meningo-encefalitis werd niet in rubriek I ingedeeld, doch in verband met de epidemiologische gegevens in II: hoogstwaarschijnlijk encephalitis postvaccinalis. Volledigheidshalve wordt nog medegedeeld, dat ook uit de plaatsjes en plaatsen in de omgeving van het dorp dergelijke gevallen van meningo-encefalitis werden gemeld.

2. Een ongeveer 1 jaar oud meisje werd op 12 december 1952 voor de eerste maal tegen pokken ingeënt. Op de 9e dag post vaccinationem kreeg het kind heftige convulsies en werd in ernstige toestand in een ziekenhuis opgenomen. De ademhaling was onregelmatig en stokte periodiek. In verband met de precaire toestand kon slechts summier onderzoek gebeuren, daar ieder ogenblik de exitus letalis werd verwacht. Wel werd nog lumbaalpunctie verricht. De liquor stond onder hoge druk. Cellen 2/3. De reacties van Nonne en Pandy waren zwak positief, de reductie was positief. Totaal eiwit: niet bepaald. De goudsolcurve was licht pathologisch. De temperatuur, die bij binnenkomst 38 °C was, steeg in de loop van de middag tot 39,5°.
Onder de ingestelde therapie (een clysma van $^1/_2$ gram hydras chlorali, daarna ACTH, 4 dd 2 mg en aureomycine 4 dd 20 mg) herstelde het kind zich buiten verwachting snel. De dag na opname werd een abducensparese links ontdekt, die bij ontslag op 10 januari 1953 bijna was verdwenen.
Het ingestelde epidemiologisch onderzoek leverde het volgende op: De vader was schipper bij de binnenvaart; eind september was hij met zijn schip uit Duisburg vertrokken, waar hij enige tijd gelegen had. In de stad en in het gehele Ruhrgebied heerste een poliomyelitis-epidemie, die een dusdanige omvang had aangenomen, dat de autoriteiten bepaalde aanbevelingen met betrekking tot de profylaxis hadden gedaan: geen gebruik van rauwe groenten, handen wassen voor het eten, niet zwemmen en dergelijke.
Het gezin (man, vrouw en patiëntje) was niet ziek geworden. Het schip zakte de Rijn af, voer door het Amsterdam–Rijnkanaal naar het IJsselmeer en bereikte via de waterwegen van Friesland in de tweede helft van oktober de stad Groningen. Hier heerste, zoals uit de vorige ziektegeschiedenis bleek, een epidemie van meningo-encefalitis. In het IJsselmeer was het gezin ziek; er bestonden buikklachten, waarbij patiëntje koorts had en diarree.
Het virologische onderzoek leverde een verrassing op. Uit feces en keelsecreet van het kind werd drie maal achtereen een virus geïsoleerd, dat bij cynomolgus apen en muizen een meningo-encefalitis gaf en dat geïdentificeerd werd als een vertegenwoordiger van de EMC-groep. (Verlinde en Van Tongeren 1953, Verlinde 1955.)
Belangrijk was, dat ook in het serum van patiëntje neutraliserende stoffen tegen het gevonden virus werden aangetoond. De logaritme van de neutralisatie-index [1]) steeg van 1 (10e ziektedag) tot 2,2 (25e dag).

---

[1]) Berekend volgens Reed en Muench.

In het serum van de vader was deze nog hoger, namelijk 3,3, zodat hiermede duidelijk werd, dat in het gezin een infectie door een virus van de EMC-groep had geheerst.
Hoe nu deze postvaccinale encefalitis te interpreteren? Wij komen later op deze vraag terug. Met het gevonden virus, stam W., werden nog verschillende proeven genomen, die tot een merkwaardig resultaat leidden. Hier zij alleen medegedeeld dat het ziektegeval ingedeeld werd in rubriek III; er is nagenoeg evenveel kans, dat het hier een postvaccinale encefalitis betreft, als niet.

3. Een negenjarig meisje werd op 10 maart 1954 voor de eerste maal tegen pokken ingeënt. Zij kreeg een flinke koorts van 18 maart tot 21 maart, nadat de temperatuur reeds enkele dagen verhoogd was. Op 23 maart volgde een nieuwe temperatuursstijging. Op 24 maart was zij suf en kon niet spontaan urineren. Opname in een ziekenhuis volgde. Hier werd de diagnose gesteld op encefalomyelitis. De verschijnselen waren: sufheid, nekstijfheid, retentio urinae. De buikhuidreflexen waren niet op te wekken, evenmin als de kniepeesreflexen. De Kernig was positief. Wanneer men het kind wakker maakte en rechtop liet zitten kon ze alleen overeind blijven, door zich met de beide handen te steunen; deed zij dit niet, dan viel zij om. Er bestond een hypertonie.
Liquor: Nonne en Pandy positief. Totaal eiwit: 78 mg %. Reductie: positief. Cellen 152/3, voornamelijk éénkernigen. De goudsol-, benzoësol- en mastixsolcurven waren sterk pathologisch.
Na drie dagen was de sufheid weg. De beide musculi quadriceps bleken nu paretisch te zijn en de achillespeesreflexen niet meer op te wekken. Op 29 maart urineerde het kind weer spontaan. Het herstel ging nu snel. Ontslag volgde op 12 april.
Het virologisch onderzoek van feces, liquor en keelwat en bloed was negatief. Van belang was, dat in de straat en de buurt waar het meisje woonde veel bof voorkwam. Dit was aanleiding om naar antistoffen te zoeken. Met behulp van de complementbindingsreactie [1]) werd een significante titerstijging gevonden; in het onderstaande tabelletje hebben wij dit weergegeven. De reacties werden uitgevoerd met de Nederlandse bofstam „Gunst" en de Amerikaanse stam „Enders", alsmede met de gezuiverde antigenen V (virus) en S (oplosbaar) daarvan.

| | stam Gunst | | | stam Enders | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | V. | S. | | V. | S. |
| Serum 25/3 | 36 | 72 | 72 | 36 | 72 | 288 |
| Serum 13/4 | 576 | 288 | 72 | 144 | 72 | 144 |

Een hoge V-titer met een lage S-titer zou op een recente infectie wijzen. Op grond van de uitslag was het dus waarschijnlijk, dat ons patiëntje twee infecties had doorstaan: bof en vaccinia.
Ook hier stellen wij de vraag: „Wat is het verband van deze bofinfectie met het uitbreken van de postvaccinale encefalitis?
Het geval werd ingedeeld in rubriek II.

Van de beide laatste ziektegevallen mag men aannemen, dat er een „dubbele infectie" heeft plaatsgehad. Ook bij de eerste patiënt is dit voor de hand liggend. Wij herinneren aan de ziektegeschiedenissen op blz. 205 e.v. (encephalitis postvaccinalis en poliomyelitis) en aan onze „toxoplasmose familie" op blz. 153 en volgende beschreven, met de twee zekere en twee minder zekere gevallen van postvaccinale encefalitis.

---

[1]) De reacties werden verricht door Dr. H. L. Wolff van het Instituut voor Tropische Hygiëne te Leiden.

In de literatuur worden ook enkele vondsten op virologisch en serologisch gebied vermeld, gedaan bij ziektegevallen, gediagnostiseerd als encephalitis postvaccinalis.

Bieling (1952) isoleerde herpesvirus uit de liquor.

Kosenow en Hausmann (1954) toonden bij een $11^1/_2$-jarig patiëntje de ontwikkeling van complementbindende antistoffen aan tegen het influenzavirus type A ($FM_1$). Op de 15e dag post vaccinationem bedroeg de tite: 1 : 160, op de 27e dag idem en op de 39e was zij gedaald tot 1 : 40. Ook zij concludeerden tot een dubbele infectie: vaccinia en influenza-A.

Krech (1959) beschreef een geval van encephalitis postvaccinalis bij een $1^1/_2$ jarig kind, waarbij uit de feces een adenovirus werd gekweekt. De titer van de tegen dit virus gerichte neutraliserende antistoffen steeg van 1 : 20 op de 1e ziektedag tot 1 : 80 op de 9e. Ook Krech concludeert tot een dubbele infectie.

Wij zullen op deze vondsten terugkomen.

Uit het bovenstaande blijkt ons inziens duidelijk, dat vaccinatie tijdens het heersen van een infectieziekte gevolgd zou kunnen worden door een groter aantal encephalitis postvaccinalis-gevallen dan normaliter te verwachten was. Men doet daarom goed ten tijde van epidemieën niet dan in uiterste noodzaak in te enten.

In het voorafgaande hebben wij infectieziekten besproken, die van mens op mens overgaan. Hoe zal men ten aanzien van de vaccinatie handelen, wanneer de in te enten personen in aanraking zijn geweest met zieke dieren? Met deze vraag zijn wij geconfronteerd geweest. Vrijwel alle dieren immers, levende in de onmiddellijke omgeving van de mens, kunnen bronnen zijn van voor hem pathogene micro-organismen. Hiervan kunnen sommige ook bij de mens aandoeningen van het centrale zenuwstelsel veroorzaken (EMC, LCM, Listeria, toxoplasma). Wij herinneren aan ons op blz. 209 e.v. beschreven patiëntje, dat een EMC-infectie had en aan de op blz. 153 genoemde gezinsinfectie met toxoplasma.

Sommige bij verschillende dieren voorkomende encefalo-myelitiden lijken niet alleen in klinisch, doch ook in histopathologisch opzicht op ziektebeelden bij de mens, zoals bijvoorbeeld de „polio van het varken", de Teschen'se ziekte (Verlinde 1950).

Bij sommige infectieziekten komen leuko-encefalitiden voor met periveneuze haarden en demyelinisaties, enigszins gelijkend op die van de encephalitis postvaccinalis (Lhermitte 1950), zoals bij de virus-varkenspest, de „hard pad disease" en de hondeziekte, veroorzaakt door het virus van Carré (Verlinde 1939). Het is niet bekend of de verwekkers van deze infectieziekten ook voor de mens pathogeen zijn.

Wij zullen het bij deze summiere bespreking laten. Doel was, de aandacht te vestigen op de mogelijkheid, dat bepaalde van dieren overgekregen infecties, in combinatie met de vaccinatie, een bevorderende invloed kunnen hebben op het ontstaan van een encephalitis postvaccinalis. Zolang hier-

over geen zekerheid bestaat, doet men naar onze mening dus goed, in voorkomende gevallen de vaccinatie uit te stellen.

Ons is het geval bekend van een medicus, die de inenting van zijn éénjarig zoontje uitstelde, aangezien zijn andere kinderen in nauw contact waren geweest met de aan hondeziekte lijdende hond van de buren.

6. *De voeding*

Voor zover ons bekend was het De Haas, de toenmalige directeur van de Rotterdamsche Koepokinrichting, die in 1928 [1]) iets mededeelde over „Voeding, inenting en encephalitis". Hij achtte het niet onmogelijk, dat het gebruik van de toen allerwegen ingevoerde margarine een dusdanige verandering in de samenstelling van de lipoïden in het lichaam had teweeg gebracht, dat deze onder abnormale omstandigheden — in casu de inenting — gemakkelijker konden worden beschadigd: demyelinisatie.

Wij meenden goed te doen, deze mening aan de vergetelheid te ontrukken, daar men later inderdaad aandacht kreeg voor het onderwerp „Voeding, inenting en encefalitis".

Rassers vestigde in 1931 de aandacht op het overmatig gebruik van keukenzout, dat toentertijd hand over hand scheen toe te nemen en dat hij voor het ontstaan van de encephalitis postvaccinalis verantwoordelijk stelde.

De leeftijdsdispositie kon er gemakkelijk door worden verklaard: de zuigeling krijgt geen zout, de kleuter leert het hoe langer hoe meer gebruiken!

Proeven op honden, die extra hoeveelheden (4–10 gram) keukenzout per dag kregen toegediend, hadden echter geen resultaat.

In veterinaire kringen is het bekend, dat bij honden door een verkeerde voeding een encefalitis kan worden opgewekt.

In 1939 publiceerde Verlinde het resultaat van zijn onderzoek naar de etiologie van de postinfectieuze encefalitiden bij de hond. Hij was uitgegaan van de experimenten van Fuchs en Silberstein, die een gedissemineerde meningo-encefalo-myelitis konden verwekken door inspuitingen van relatief grote hoeveelheden guanidine. Deze stof, die toxisch is, wordt in de lever onschadelijk gemaakt. Grotere hoeveelheden beschadigen de lever zelf, zodat door de gestoorde functie allerlei andere giftige produkten in de bloedbaan komen.

Dit laatste gebeurt ook, wanneer men een Eck'se fistel aanlegt, zoals Fuchs deed. Wanneer in dit geval de honden een vegetarische kost kregen, bleven de dieren gezond. Bij vleesvoeding toonden vele een encefalitis.

Silberstein (1924) toonde aan, dat deze alleen ontstond wanneer er tevens een besmetting bleek te bestaan met een (latent gebleven) neurotroop virus.

Een hond, met het virus van Carré geïnfecteerd, krijgt gewoonlijk geen

---

[1]) Mondelinge mededeling in een vergadering van het Bataafsch Genootschap op 6 november 1928 en enkele artikelen naar aanleiding daarvan in dagbladen.

encefalitis. Deze ontstaat wel, wanneer men het dier tevens guanidine inspuit (VERLINDE). Ook bij cutaan met pokstof gevaccineerde dieren veroorzaakte de combinatie met deze inspuitingen een encefalitis.

Guanidine alléén gaf degeneratie van de lever, doch geen ontsteking in cerebro. Vaccinatie alléén gaf hier evenmin afwijkingen, behalve bij een dier, dat bij sectie een lintworm bleek te herbergen. Pathologisch-anatomisch geleek de „guanidine-vaccinatie-encefalitis" niet op de encephalitis postvaccinalis. Belangrijk is echter, dat de afwijking veroorzaakt werd door de vaccinatie in combinatie met een intoxicatie. Ook de hond met de lintworm zou geïntoxiceerd kunnen zijn door de resorptie van, voor hem toxische, produkten uit het darmkanaal (men vergelijke het medegedeelde op blz. 193 over ascariden.)

VERLINDE vroeg zich nu af, of de encephalitis postvaccinalis bij de mens niet eveneens het gevolg zou kunnen zijn van de inwerking van het vacciniavirus op een (latent) geïntoxiceerd lichaam. De functie van de lever als ontgiftend orgaan is dan zeer belangrijk. Na een vaccinatie zou dan vleesarme casu quo vleesloze voeding aan te bevelen zijn, evenals de toediening van bepaalde preparaten ter stimulering van de functie van de lever. [1])

Op grond van bovengenoemde proeven achtte KRAMER (1948) het niet uitgesloten, dat de geringe morbiditeit van kinderen beneden de 2 jaar samen zou kunnen hangen met het nog geringe vleesgebruik op die leeftijd.

In 1947 stelde HEMMES te Tilburg een onderzoek in naar de voeding van de gezinnen van de encefalitispatiëntjes. Hem troffen daarbij geen bijzonderheden (Uit een verslag uitgebracht aan de Gezondheidsraad).

Het is bekend, dat bij mens en dier, het ontbreken van bepaalde bestanddelen aan de voeding, afwijkingen in het centrale zenuwstelsel tengevolge kan hebben. Wij noemen bij de mens de gecombineerde strengaandoening bij macrocytaire anemieën en de afwijkingen bij pellagra. Bij dieren de „swayback" van pasgeboren lammeren: een demyeliniserende aandoening berustend op gebrek aan koper.

Op nog andere wijze werd de invloed van de voeding op aandoeningen van het centrale zenuwstelsel experimenteel aangetoond, door SCHNEIDER et al. (1957). Door inspuiting van suspensies van hersenen of ruggemerg kan men bij dieren een zogenaamde allergische experimentele encefalomyelitis verwekken. Wij behandelen deze proeven later, in verband met de mogelijkheid van een „allergische" genese van de encephalitis postvaccinalis. Hier zij alleen medegedeeld, dat door de voeding te veranderen men de gevoeligheid van bepaalde muizenstammen om de aandoening te krijgen, kan doen toe- òf afnemen.

De bovenstaande gegevens zijn naar onze mening vooralsnog onvoldoende om aan een bepaalde voeding met betrekking tot de beïnvloeding van

---

[1]) Ook bij andere neurologische aandoeningen zou de lever een rol spelen, zoals bij de kernicterus en de ziekte van WILSON.

de frequentie van encephalitis postvaccinalis de voorkeur te geven. In ons land doet men dit in het algemeen ook niet.

Herrlich (1959 c) daarentegen schrijft van de 4e–14e dag post vaccinationem een zoutloze vegetarische kost voor. Wij zouden juist zeggen, dat, indien zoutgebruik een invloed ten kwade zou kunnen uitoefenen, dit veel eerder moet worden stopgezet dan eerst na de incubatieperiode van de plaatselijke reactie!

De betekenis van deze voeding voor de profylaxe van de encephalitis postvaccinalis achten wij voorlopig niet groter dan die van het koortsdieet, dat wij indertijd als routine aan lijders aan malaria voorschreven, als therapeuticum voor deze ziekte.

### C. De betekenis van het vaccin

„L'encéphalite postvaccinale ne peut être attribuée ni à une défectuosité quelconque, ni à des qualités particulières du vaccin utilisé" was indertijd de uitspraak van de Hygiënische Commissie van de Volkerenbond (blz. 77). De tegenovergestelde opvatting was echter niet geheel verlaten; vandaar de aanbevelingen om niet te virulent vaccin te nemen, het konijn bij de passages zo veel mogelijk uit te schakelen en zo min mogelijk krasjes te maken bij de inenting!

Het lag en ligt voor de hand te overwegen, dat bepaalde, nog onbekende eigenschappen van voor enting gebruikte vaccines (stammen) verschillen kunnen in vermogen om — eventueel in combinatie met andere factoren — een postvaccinale encefalitis te verwekken. Te meer, omdat inderdaad verschillen tussen vaccines bestaan, die gemakkelijk kunnen worden aangetoond en gereproduceerd.

Ook omdat er in de laatste decennia vóór de ontdekking van de encephalitis postvaccinalis een radicale verandering had plaatsgevonden in de bereidingswijze van de pokkenlymfen, meenden velen deze „veranderde" koepokstof voor het ontstaan van de nieuwe ziekte verantwoordelijk te kunnen stellen. Het principe „de instandhouding van de oorspronkelijke koepokstof van Jenner" (humane lymfe; arm-armvaccinaties) was immers losgelaten. Niet alleen omdat deze oorspronkelijke koepokstof in immunogeen vermogen achteruit bleek te gaan, doch ook omdat voorraadvorming niet mogelijk was. Eerst trachtte men door het instellen van runderpassages de lymfe te „regenereren" (retrovaccines), terwijl men ook gebruik ging maken van lymfen, afkomstig van runderen lijdende aan natuurlijke koepokken. Langzamerhand ging men ertoe over uitsluitend animale lymfe te gebruiken. In de „parcs vaccinogènes" had men steeds ingeënte kalveren voorradig; daar werd de arm-arminenting vervangen door die direct van het kalf op de arm.

In ons land werd deze methode in 1865 het eerst toegepast door het „Genootschap tot bevordering der Koepokinenting" te Rotterdam. Daar in het begin het gebruik van de animale lymfe nogal wat mislukkingen gaf, bleef de arm-armenting ook nog tot 1887–1888 gehandhaafd.

Ook de directe enting van kalf op arm werd verlaten. Men leerde de pulpa — dit is het van het entveld bij het kalf afgeschraapte weefsel — voor de vaccinatie gebruiken. Aan deze pulpa kon door glycerine een goede, voor de enting noodzakelijke, consistentie worden gegeven. Glycerine werd het eerst in 1866 door E. Müller (geciteerd door Aldershoff, 1927 a) ingevoerd. Toen de bacteriologie onderzoek van de animale lymfe mogelijk maakte, bleek deze te wemelen van kiemen, waaronder voor de mens pathogene soorten. Dus ging men op zoek naar fysische (filtratie, absorptie, centrifugeren) en chemische (desinfectantia) middelen om haar te „zuiveren". Men ontdekte dat glycerine niet alleen een „vaccinebeschermende" werking had, maar daarbij ook de verontreinigende bacteriën aantastte. De desinfecterende werking geschiedde echter langzaam, reden waarom men naar sneller werkende middelen zocht. Toen wij ons onderzoek aanvingen gebruikte de Amsterdamsche Koepokinrichting het eucupinotoxinum hydrochloricum, terwijl de Rotterdamse alleen van de werking van glycerine gebruik maakte. Dit bracht met zich mee, dat deze laatste inrichting het vaccin langer bewaarde vóór de verstrekking. Modern is het gebruik van antibiotica. In het Pokstof Laboratorium van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Bilthoven, dat sinds 1956 de produktie van de beide genoemde inrichtingen heeft overgenomen, wordt, nadat vacciniavirus in de — vooraf op een speciale manier gereinigde — huid van het kalf is gebracht, de entvlakte met 5 % globenicolpoeder bestrooid, waarna deze met een steriel laken wordt bedekt. Bovendien wordt de ruwe pokstof nog 24 uur bij een temperatuur van 22 °C blootgesteld aan de werking van een 1 % fenoloplossing. Door deze bereidingswijze gelukt het in ongeveer 80 % van de gevallen vaccines te krijgen, waarbij met de huidige bacteriologische methodiek géén bacteriën of schimmels kunnen worden aangetoond (Brans, 1959 a en b).

Niet alleen mogen de lymfes geen voor de mens pathogene micro-organismen bevatten, doch ook het aantal niet-pathogene kiemen per ml mag, volgens internationaal geldende normen, de 1000 niet overschrijden. Door het Pokstof Laboratorium worden geen vaccines met een kiemgetal hoger dan 100 afgegeven (Brans, mondelinge mededeling).

Primair bacterievrije entstoffen kan men op verschillende manieren verkrijgen, onder andere door kweek van het vacciniavirus in bepaalde organen van proefdieren.

Zo produceerde Noguchi (1915, 1918) zijn testi- of orchilapine door injecties van met ether voorbehandelde lymfe in de testikels van het konijn.

Calmette en Guérin (1901) experimenteerden met vaccinelymfe, die zij intracerebraal inspoten. Zij konden aantonen, dat het virus zich in konijnehersenen minstens 4 dagen kon handhaven.

Aan Marie (1920) gelukte het de eerste intracerebrale passages te verrichten.

Levaditi en medewerkers (1921 a, b) kregen ten slotte na intratesticu-

laire passages bij hun proeven te hebben ingeschakeld een vaccine, dat aan de hersenen van het konijn geadapteerd was, en dat bij intracerebrale inspuiting binnen enkele dagen het dier doodde. (LEVADITI en NICOLAU 1922 a.) Dit zogenaamde neurovaccine werd als een virus fixe beschouwd. Met een oogst hiervan (een suspensie van geïnfecteerde konijnehersenen) verkregen de auteurs bij inenting van zuigelingen en volwassenen mooie pokpuisten (1922 b). De door het neurovaccine veroorzaakte huidlesies bij het konijn verschillen duidelijk van die, door de gewone kalverlymfe veroorzaakt; de eerste zijn gekenmerkt door een heftiger meedoen van de huid. Deze is oedemateus geïnfiltreerd, hemorragisch. Er worden eigenlijk geen „behoorlijke" pokpuisten gevormd, zoals na inenting met kalverlymfe; suppuratie is er vrijwel niet. De oppervlakte van de papels en kleine vesikels, die een neiging tot conflueren tonen, gaat namelijk snel necrotisch worden, waardoor een dikke korst ontstaat.

BLANC en CAMINOPETROS (1923) en CONDREA (1922) konden aantonen, dat voor adaptatie aan konijnehersenen de testikelpassage niet noodzakelijk was. Er waren lymfes, die direct bij intracerebrale enting aansloegen. Omgekeerd waren er ook, waarvan de adaptie aan de hersenen mislukte, die, zoals men het uitdrukte, niet neurotroop werden. (LEVADITI et al. 1927.)

*Uit deze gegevens blijkt wel, dat er een groot verschil in eigenschappen kan bestaan tussen diverse lymfes, die voor de vaccinaties worden gebruikt.*

Toepassing op grote schaal heeft het neurovaccine in Spanje gevonden (GALLARDO 1934 a, b.) Miljoenen zuigelingen werden hiermede ingeënt, zonder dat er complicaties zouden zijn gezien.

Het gelukte ook, door adaptatie aan muizehersenen een vacciniavirus te verkrijgen, dat bij inspuiting de dieren in 5–9 dagen doodt: neurovaccine HAAGEN (1934).

Een andere methode, waarop men primair bacterievrije vaccines kan verkrijgen, is de kweek op het chorio-allantoisvlies van het bebroede vogelei. [1]) GOODPASTURE, WOODRUFF en BUDDINGH beschreven in 1932 het eerst de lesies, die het virus op het chorio-allantoisvlies van het kippeei veroorzaakte. Adaptatie van de kalverlymfe aan de nieuwe „gastheer" had onmiddellijk plaats. Vele onderzoekers hebben sindsdien deze methode gebruikt voor de produktie van vaccine. CABASSO et al. (1954, 1958) beschreven talrijke experimentele vaccinaties met vaccines, 5 maal op het chorio-allantoisvlies gepasseerd. In Texas werd een eivaccine op grote schaal gebruikt. Massavaccinaties hiermede zouden geholpen hebben bij het onderdrukken van een beginnende pokkenepidemie (COOK et al. 1948, 1953). Het bleek echter óók, dat het eivaccine onder „field conditions" bij primovaccinatie ongeveer 12 % missers gaf!

Van belang is een mededeling van LEVADITI en VOET (1937), dat een kalverlymfestam, na een drietal eipassages intracerebraal ingespoten bij het

---

[1]) Vooropgesteld zij dat het ei niet bacterieel geïnfecteerd is, bijvoorbeeld met S. pullorum.

konijn, een encefalitis veroorzaakte, hetgeen de oorspronkelijke niet deed! Dit vaccinevirus was na de eipassages neurotroop geworden.

Het bleek, en dit reeds aan GOODPASTURE et al. (1935), dat door herhaalde eipassages het vacciniavirus kwalitatief veranderde in dien zin dat de lesies, bij konijn, aap en mens bij inenting veroorzaakt, hoe langer hoe milder werden. Ook eipassages kunnen dus de eigenschappen van een vaccinestam veranderen.

Ten slotte kan men een primair bacterievrij vaccine verkrijgen, door de kweek in weefselcultures. LI en RIVERS (1930), RIVERS (1931), RIVERS en WARD (1933, 1935), RIVERS, WARD en BAIRD (1939) beschreven hun experimenten met een vaccinevirus, gekweekt op fijn geknipt weefsel van kippeembryonen, waarbij enige malen passages in konijnetestikels werden ingeschakeld, daar het virus zich blijkbaar anders moeilijk aan de weefselcultuur aanpaste. Met deze zogenaamde „second en third revived strains" werden vele kinderen ingeënt. Voor ons betoog belangrijk is dat de hiermede verkregen reacties mild waren, dat het vaccin minder goed aansloeg, en een korter durende huidimmuniteit gaf dan de gewone kalverlymfe. (DONALLY 1939, DONALLY et al. 1940.) Ook met de kweekmethode Rivers krijgt men blijkbaar een kwalitatieve verandering van het virus.

Vacciniavirus kan men gemakkelijk in weefselcultures op grote schaal kweken, zoals in ons land FRENKEL en VAN WAVEREN (1938) aantoonden. Als substraat gebruiken zij overlevende embryonale runderhuid. FRENKEL en KAPSENBERG (1954, 1955) hebben de methode voor produktie uitgewerkt. In het buitenland werden de Nederlandse onderzoekers nagevolgd door RAMON et al. (1954) en WESSLÉN (1956). Het voordeel van deze cultuur zou gelegen zijn in de keuze van het substraat; men houdt zich namelijk aan runderweefsel. Het rund is immers geen vreemde gastheer voor het vacciniavirus, zoals het ei! Het is in de virologie van tal van virussoorten bekend, dat overgang op een andere gastheer een wijziging van het gedrag ten gevolge kan hebben. Is dit dan niet het geval met dit „kalverhuidvaccin" van Frenkel?

WESSLÉN (l.c.) heeft met een vaccin, op embryonale runderhuid gekweekt, een 2000-tal inentingen verricht en vond, dat de cultuurlymfe mildere reacties gaf dan de „gewone". De door het cultuurvaccin verwekte pokpuisten maakten een „cleaner" indruk. Bij de produktie van zijn vaccin ging Wesslén uit van gehumaniseerde lymfe; bovendien geschiedde elke derde passage weer over de mens, „om de virulentie te behouden".

Het kalverhuidvaccin volgens Frenkel werd uitsluitend in de weefselculture gepasseerd.

Wij hebben met dit welwillend door Dr. H. S. Frenkel verstrekte vaccin, bij de Koninklijke Land- en Luchtmacht ± 18.000 primo- en ± 7000 revaccinaties gedaan, en de uitkomsten op bepaalde punten vergeleken met die, welke met de klassieke kalverlymfe worden verkregen.

Wij vermelden het resultaat in tabel 49. Hier zij medegedeeld, dat HUISMAN (l.c.), die de oogst van de 73e tot en met de 75e passage gebruikte, bij

een kleine groep militairen dit vergelijkende onderzoek deed met betrekking tot de lokale en algemene reactie. Het frenkelvaccin gaf een hogere gemiddelde maximumtemperatuur, meer nevenpokken, terwijl de moederpokken later indroogden. De verschillen waren significant.

Wij weten niet of dit vaccin kwalitatief veranderd is, aangezien wij niet de eigenschappen van de lymfe kennen, waarvan Frenkel indertijd uitgegaan is. Een verandering is a priori echter zeer wel mogelijk. Een kweek in vitro is nu eenmaal anders dan een in vivo.

Ook het slijmvlies van de tong van het volwassen rund is betrekkelijk gemakkelijk voor de weefselcultuur te gebruiken. (FRENKEL 1950 en 1957.)

Met dit „tongvaccin" van Frenkel werden door ons enkele honderden vaccinaties gedaan (zie tabel 49). In Duitsland werden door HERRLICH en MAYR (1957) experimenten gedaan.

Uit het voorgaande blijkt, dat vooral in het laatste decennium de methodiek van het bereiden van het „pokkenvaccin" een stormachtige ontwikkeling heeft doorgemaakt. Het duurt echter jaren, voordat men de eigenschappen van „nieuw ontwikkelde" lymfen leert kennen, in vergelijking met de klassieke. Het uiteindelijke bewijs van de effectiviteit kan alleen worden verkregen na contact met het pokkenvirus zelf, zoals EDWARD JENNER dit 170 jaar geleden deed.

Op het ogenblik bestaat er een begrijpelijke aarzeling om het klassieke vaccin, dat door de tijden heen zonder enige twijfel zijn waarde heeft bewezen, door andere soorten te vervangen, die dit nog moeten doen. Te meer daar — zoals uit het bovenstaande blijkt — door de verschillende nieuwe kweekmethoden eigenschappen kunnen veranderen. Er bestaat dan ook de opvatting bij de produktie van vaccines „niet te ver van het kalf af te raken", dat wil zeggen niet meer dan 10 passages buiten het kalf te verrichten.

Wij keren terug naar het tijdstip, waarop de animale lymfe werd ingevoerd. Volgens sommigen „degenereerde" ook deze door de voortdurende kalf-kalfpassage. Regeneratie bleek plaats te vinden na één of meer tussenpassages over het konijn. CALMETTE en GUÉRIN (1901): „cet animal régénerateur".

In ons land werden deze tussenpassages voor het eerst toegepast in 1909 door Dornseiffer (ALDERSHOFF, 1927 b). Als gevolg van deze passages werden de lymfen virulenter, de lokale en algemene entreacties heftiger.

Het bleek later, dat langdurig herhaalde passage door het rund in het geheel geen „degeneratie" ten gevolge behoefde te hebben. HATA (geciteerd door JOSEPHUS JITTA en ALDERSHOFF, 1928) berichtte een twintigtal jaren runderpassages te hebben verricht, zonder dat de pokstof „degenereerde". In de Rotterdamse inrichting werden in de laatste jaren ook geen konijnen meer gebruikt.

Ten slotte onderging de lymfe nog een andere „bewerking", namelijk het bewaren bij temperaturen onder 0 °C, om de houdbaarheid te bevorderen.

Ook vaccine in gedroogde toestand blijft zeer lang houdbaar en werkzaam, zoals OTTEN in het voormalige Nederlandsch-Indië aantoonde (1926, 1932).

Het bleek aan W. A. COLLIER (1949), dat „droge pokstof volgens Otten" 18 jaar lang bij een gemiddelde temperatuur van 22 °C bewaard, gebruikt bij primovaccinatie van zuigelingen nog in 30–84,5 % der gevallen pokpuisten verwekte.

Thans geeft men de voorkeur aan het vriesdroogproces volgens L. H. COLLIER (1955).

In hoeverre er bepaalde eigenschappen van de vaccine door de hierbovengenoemde bewerkingen worden veranderd, is niet bekend.

Het is na het bovenstaande duidelijk, dat vele onderzoekers na de publikatie van de eerste gevallen van encephalitis postvaccinalis, ondanks de uitspraak van de Hygiënische Commissie van de Volkenbond, het uitbreken van de ziekte toch toeschreven aan de andere eigenschappen van de, volgens de nieuwe methoden bereide en bewaarde, vaccinelymfe. ECKSTEIN voerde zelf de humane lymfe weer in (ECKSTEIN et al., 1930 c.). WESSLÉN (l.c.) schakelt voor elke 3e passage de mens weer in!

Het is niet uit te sluiten, dat bepaalde eigenschappen van een vaccinelymfe (de virulentie, de neurotropie voor het konijn, het vormen van al of niet hemorragische lesies en secundaire pokjes bij de groei op het chorioallantoisvlies, de „neiging" tot het geven van nevenpokjes bij de mens en dergelijke meer) direct samenhangen met het ontstaan van de ziekte.

Met deze mogelijkheid zal rekening dienen te worden gehouden, totdat het tegendeel bewezen is.

Het is opvallend, dat vele onderzoekers dan ook bij hun experimenten met pokkenvirussen, niet opgezet met het doel de etiologie (en) of pathogenese van de encephalitis postvaccinalis te bestuderen, deze tòch in hun beschouwingen betrekken (zie ook HERRLICH en MAYR 1955).

Wij zullen thans enkele vroegere en huidige opvattingen vermelden over de rol, die de vaccinelymfe (of haar bestanddelen) of de techniek van de inenting zouden kunnen spelen met betrekking tot het ontstaan van postvaccinale encefalitis.

1. *De veranderde bereiding en samenstelling van de vaccinelymfe*

CRAMER (1928) was van mening, dat de animale lymfe toxisch kon zijn voor het lichaam. Door de veranderde „produktiewijze", dat wil zeggen de kweek op de kalverhuid afgewisseld door de konijnepassages, het gebruik van glycerine en van desinfectantia, het bewaren in frigio, zouden de in de lymfe voorkomende eiwitstoffen dusdanig veranderd kunnen zijn, dat zij schadelijk voor het lichaam worden. Soortgelijke reacties als bij de serumziekte zouden hierdoor kunnen ontstaan. Met andere woorden, de encephalitis postvaccinalis zou als een allergische aandoening kunnen worden beschouwd.

Het is bekend, dat na toediening van (soortvreemd) serum behalve de

serumziekte, ook neurologische aandoeningen worden gezien. De vaccinelymfe bevat een afkrabsel van de ontstoken kalverhuid, een soortvreemd eiwit, dat via de aangebrachte vaccinatiekras door het lichaam zou kunnen worden opgenomen.

Rijpperda Wierdsma (1932) ging nu na, of de encephalitis postvaccinalis misschien het gevolg zou kunnen zijn van een allergische reactie van bepaalde individuen op het kalverhuidbestanddeel van de lymfe. Zijn experimenten liepen op niets uit.

Zoals wij nog zullen zien speelt volgens velen in de genese van de encephalitis postvaccinalis allergie een bepaalde rol, echter op een geheel andere wijze dan hierboven geschetst is.

2. *Verontreiniging van de lymfe met micro-organismen*

*a. Virussen*

In Noorwegen werd in het begin van het encefalitis-tijdperk bij het onderzoek van de vaccinelymfe een verontreiniging met het mond- en klauwzeervirus gevonden. (Gildemeister 1931, geciteerd door Elste 1955.) Ook Van Heelsbergen (1931) vond een lymfe met het bovengenoemde virus verontreinigd. Dergelijke, zeer zeldzame, vondsten waren in die tijd mogelijk, doch zijn thans welhaast ondenkbaar, al was het alleen maar door de voorzorgen, waarmee men het voor de produktie van koepokstof bestemde kalf omringt. Incidenteel kon vroeger misschien het mond- en klauwzeervirus betekenis hebben gehad, aangezien de mens hiervoor niet ongevoelig blijkt te zijn en de porte d'entrée gevormd kan worden door kleine verwondingen of krassen (Van der Hoeden 1946), in casu de kras van de vaccinatie. De enteling wordt dan geïnfecteerd met twee virussen, dat van de vaccinia en van het mond- en klauwzeer. Voor de betekenis hiervan verwijzen wij naar blz. 201 e.v.

Bovengenoemde vondst maant wel tot voorzichtigheid. Ogenschijnlijk gezonde dieren of bepaalde orgaanweefsels hiervan, voor vaccineproduktie gebruikt, kunnen geïnfecteerd blijken te zijn met bepaalde virussoorten. Zo was Borrel (1936) van mening, dat de neurovaccinestam van Levaditi niet anders was dan een „pick-up" van de konijnepokken (rabbit-pox).

*b. Bacteriën*

Omstreeks 1927 ontbrandde in Nederland de strijd over de „zuivere koepokstof": Aldershoff 1927 a. en b.; Van Loghem 1927, Waterman 1927, De Haas 1927 a. en b.; Koetser 1927, Gorter en Van Nederveen 1927 a. en b.

De mogelijkheid werd aangenomen, dat de in de entstof voorkomende bacteriën zelf de encefalitis veroorzaken, of de weerstand van de entelingen tegen een bij deze of in hun omgeving voorkomend encefalitis verwekkend virus verzwakken. Van deze veronderstelling uitgaande besloot men bacterievrije lymfe volgens Gallardo te gebruiken.

Vanaf 22 augustus 1927 werd in ons land voor de routinevaccinaties

uitsluitend dit neurovaccine, gekweekt op Nederlandse konijnen, verstrekt. Op 18 oktober daaraanvolgend werd deze verstrekking weer stopgezet, nadat zich op een 55.000 vaccinaties 10 gevallen van encephalitis postvaccinalis hadden voorgedaan. Wanneer Borrel gelijk heeft, zou er in bovengenoemde periode gevaccineerd zijn met „rabbit-pox"-virus.

Oorspronkelijk was in ons land enige waarde gehecht aan de vondst van de zogenaamde bac. bipolaris septicus (PONDMAN 1927 en 1928, PONDMAN en ALDERSHOFF 1928), op welk micro-organisme men bij de verschillende dierproeven met vaccine stuitte en dat ook in Duitsland door H. PETTE (1928 a) hierbij werd aangetroffen. Het was mede naar aanleiding van deze vondst, dat het advies werd gegeven neurovaccine te gebruiken. Dit micro-organisme, dat tot de Pasteurellasoorten behoort, bleek later voor het ontstaan van encephalitis postvaccinalis van geen betekenis te zijn. Deze Pasteurella zelf heeft men nooit uit de gebruikte lymfen kunnen isoleren.

Evenmin kan men een betekenis toekennen aan de door BIJL (Encephalitis-rapport 1931) in twee gevallen in de hersenen aangetroffen „Diplococcus pleomorphus".

Na vaccinatie met het primair steriele neurovaccine zag men dus encephalitis postvaccinalis-gevallen optreden. Ons zijn uit de literatuur geen ziektegevallen bekend, opgetreden na gebruik van cultuurvaccines. Wij zagen ze wèl, zowel na inenting met het kalverhuid- als met het tongvaccin van Frenkel. Men zie hiervoor tabel 49.

### c. *Schimmels*

Evenals aan de bac. bipolaris septicus werd door ALDERSHOFF (1930, Encephalitis-rapport 1932) ook aan zijn vondst van een monilia-achtig micro-organisme waarde toegekend. Dit micro-organisme werd gevonden in hersenen en lumbaalvocht van patiënten, in hun neuskeelholte en in die van mensen uit hun omgeving. Het is nooit gelukt dit organisme uit de vaccinelymfe te kweken.

Merkwaardig is dat HOELEN (1931) bij zijn konijneproeven, gericht op het verwekken van encefalitis, driemaal in cerebro een schimmel aantrof.

De vondsten van de bovengenoemde auteurs zijn nooit bevestigd. Reeds in het Encephalitis-rapport 1932 sprak de Commissie als haar mening uit, dat niet bewezen is, dat deze micro-organismen in oorzakelijk verband staan met postvaccinale encefalitis.

## 3. *De virulentie*

Nog in 1956 gaven WINKLE en SALCHOW, na een uitvoerige historische studie van de pokkenvaccinatie, als hun mening te kennen, dat de postvaccinale encefalitis kon worden verklaard door de toeneming van de virulentie van de vaccinelymfe. Deze zou een generalisatie van het virus in het lichaam bevorderen met als gevolg hiervan de encephalitis postvaccinalis. De auteurs gaan ervan uit, dat deze ziekte altijd voorgekomen is; reeds onmiddellijk na de invoering van de vaccinatie traden de gevallen op. De lymfe was toen

virulent. Daarna degenereerde zij en werd het ziektebeeld zeldzaam. Telkens, wanneer men een „gedegenereerde" vaccine door een meer virulente verving, ging dit gepaard met het opnieuw optreden van een aantal ziektegevallen. Het weer optreden omstreeks 1920, zo verklaren Winkle en Salchow, kwam doordat men toen algemeen afwisselend konijnepassages deed: het gevolg was een lymfe, die sterker was dan alle vroeger gebruikte soorten. En daar men nu dergelijke lymfen blijft gebruiken, blijft de encephalitis postvaccinalis vóórkomen.

Gorter en Van Nederveen (1927 a), Netter 1929 e.a. hadden zich vroeger reeds afgevraagd, of deze virulentietoeneming met het ontstaan van de encephalitis postvaccinalis in verband kon worden gebracht. Gins (1929 a, b) berekende, dat toentertijd de virulentie 100 maal was toegenomen. Ook Herrlich (1959 c) heeft recent nog aandacht aan dit probleem besteed.

Aan de woorden virulent en virulentie werden verschillende betekenissen gehecht. Sommigen gebruikten ze in verband met de ,heftigheid" van de vaccinatiereacties. Anderen weer met betrekking tot het aantal missers, dat na inenting optrad. Een zwak virulente lymfe geeft er meer dan een sterke.

Deze virulentie werd in een titer uitgedrukt: de hoogste verdunning, die, op een bepaalde wijze toegediend aan een proefdier – algemeen werd hiervoor het konijn gebruikt – nog een zekere reactie gaf.

Bij de methode van Groth bijvoorbeeld wordt 0,1 ml van opeenvolgende verdunningen van de lymfe in de geschoren huid van een konijn intracutaan ingespoten. De hoogste verdunning, die nog een roodheid en infiltraat na 3 dagen veroorzaakt, is dan een maat voor de virulentie: konijnetiter. De gevoeligheid van het konijn voor een vaccinevirusinfectie loopt echter niet parallel aan die van de mens. Zwak virulente lymfen – lage konijnetiter, hoog percentage missers – kunnen na vaccinatie allerheftigste reacties geven, heftiger dan andere zogenaamd sterk virulente.

Het ziekmakend vermogen – afgezien van de gevoeligheid van de enteling – hangt niet alleen af van het aantal virusdeeltjes per volume-eenheid, doch óók van hun eigenschappen. Men zou zich kunnen voorstellen, dat sterk pathogene deeltjes in een gering aantal hetzelfde effect kunnen geven als zwak pathogene in een groter aantal.

Tegenwoordig wordt aan dit aantal bij de vaccineproduktie veel aandacht besteed. De bepaling ervan geschiedt door de zogenaamde Pock-counting-methode. Opeenvolgende verdunningen van een lymfe worden in de hoeveelheid van 0,1 ml op het chorio-allantoisvlies van bebroede kippeëieren geënt. Van de verdunning, die op de vliezen – welke na 2 maal 24 uur worden geoogst – afzonderlijke pokkenlesies geeft, wordt het gemiddelde aantal van deze lesies bepaald, hetwelk wordt vermenigvuldigd met 10 en het getal, dat de verdunning aangeeft. Zo krijgt men het aantal ei-infectieuze eenheden per ml, de zogenaamde *potentie* van het vaccin. Experimenten van Cockburn et al. (1957) en Cross et al. (1958) toonden aan, dat van elk vaccin met een potentie gelijk aan — of groter dan — $10^8$, 100 % geslaagde inentingen kunnen worden verwacht. Overigens toonden zij aan, dat een eenmaal goed aangeslagen primovaccinatie met een pokstof van geringe potentie vergelijkbaar is met die, verkregen na inenting met een lymfe met hoge titer. Alleen duren de ontwikkelingsstadia op de entplek langer en neemt eveneens de vorming van de immuniteit meer tijd in beslag (Cross 1959).

Het tegenwoordige vaccin heeft bij aflevering minstens een potentie van $1 \times 10^8$.

Een vaccin met een hoge virulentie of potentie zou dus meer tot een

generalisatie van het virus aanleiding geven dan één met een lage. Dit zou aldus verklaard moeten worden: hoe meer virus in een lichaam gebracht wordt, hoe groter de kans op uitzaaiing! Er zijn ons echter geen proeven bekend, welke dit veronderstelde verband tussen de potentie en de neiging tot generaliseren bevestigen.

Aan de generalisatie met betrekking tot de encephalitis postvaccinalis is altijd veel aandacht besteed, vooral door de aanhangers van de vaccinevirustheorie, de theorie welke zegt dat de ziekte door het vaccinevirus zelf wordt veroorzaakt.

Veel belang hechtte men aan de zeer zeldzaam voorkomende gevallen, welke gecombineerd waren met een vaccinia generalisata, zoals onder andere werden beschreven door JORGE en door WEICHSEL (JORGE 1931).

BIJL en FRENKEL (1929) onderzochten enkele konijnen, welke na een cutane enting met neurovaccine Levaditi een gegeneraliseerde vaccinia toonden (het neurovaccine heeft een sterke neiging tot generalisatie). Zij vonden in verschillende organen (milt, lever, longen en bijnieren) macroscopisch en microscopisch „vaccinehaardjes". Zij beschreven echter niet de histologie van de hersenen; wel delen zij mede, dat het virus hierin kon worden aangetoond. Zij vroegen zich af waarom, indien de encephalitis postvaccinalis met deze generalisatie van het vaccinevirus samen zou hangen, nooit dergelijke „vaccinehaardjes" in de organen van overleden patiënten werden aangetroffen.

In de moderne literatuur vonden wij geen beschrijvingen van vaccinia generalisata van proefdieren, en met name van de histologie van het cerebrum. Het is daarom nuttig de bevindingen mede te delen over een cynomolgusaap, die, na een door ons gedane cutane enting met neurovaccine Haagen, een gegeneraliseerde vaccinia kreeg:

Cynomolgusaap. Op 20 november 1956 enting met neurovaccine Haagen (enkele krassen) aan de achterkant van de rechter bovenarm.

Op 1 december 1956 was het dier duidelijk ziek: het zat stil in een hoekje van de kooi, at niet en rilde. Op 4 december 1956 exitus.

Sectie: Over het hele lichaam verspreid werden op de huid talrijke vaccinepustels gevonden. De entplek was, zoals het protocol het uitdrukte, „een pusserig geheel bedekt met een zwarte korst". Aan de organen werden na nauwkeurige inspectie macroscopisch geen afwijkingen gevonden. De milt was wat vergroot. Het virologisch onderzoek (enting op het chorio-allantoisvlies van bebroede kippeeieren) van hersenen, milt, lever, nier, long, hart en testis was bij herhaling negatief. Alleen uit de pustels werd virus gekweekt.

Histologisch onderzoek van de linker hemisfeer (Prof. Dr. Ernst de Vries):

*Macroscopisch:* Uitwendig geen bijzonderheden. Op de frontale coupes valt evenmin iets bijzonders op.

*Microscopisch:* Er zijn nergens tekenen van ontsteking!

*De grote hersenschors* toont normale architectuur, er is geen duidelijk celverlies. Wel is het plasmalichaam van verschillende cellen gezwollen of gevacuoleerd. De diepe kernen bevatten goede ganglioncellen in normaal aantal. Er is enige graad van hyperemie; de pia bevat op vele plaatsen te veel cellen en wel mononucleairen

en fibrocyten. Geen perivasculaire infiltraten. Metachromatische kleuring toont in verschillende gebieden rode bolletjes 10 à 15 mu groot, die tussen de vezels liggen.

Mergschedekleuringen tonen in verschillende niveaus een normaal beeld. In de globus pallidus vindt men veel ijzerhoudend pigment; minder in putamen en caudatus, zeer veel om de mediale rand van de commissura anterior.

*Conclusie:* Er bestaat geen encefalitis; wel een zeer diffuse myeline-afbraak tot metachromatische produkten, zonder aantoonbare demyelinisatie in mergschedekleuringen. Voorts bestaat een siderosis, vooral in de hersenstam gelokaliseerd. Deze is waarschijnlijk van oudere datum.

Dus geen encefalitis in welke vorm dan ook, wel een lichte myelineafbraak.

Er werd bovendien geen virus in de hersenen aangetoond, noch in de organen (11 dagen na de vaccinatie).

Mededelingen over virologische en histologische onderzoekingen van de inwendige organen bij de vaccinia generalisata van de mens hebben wij in de literatuur niet kunnen vinden. Wel verschijnen in de laatste tijd berichten over het ziektebeeld van de hypo- en agammaglobulinemie waarbij, door een stoornis in het afweermechanisme van het lichaam, na de pokkeninenting uitzaaiing van het virus kan optreden. Wij beperken ons tot een opgave van de ons bekende gevallen uit de literatuur, die letaal verlopen zijn èn waarbij een virologisch en histologisch onderzoek van de organen heeft plaatsgehad.

Keidan et al. (1953) beschreven een geval van een meisje, dat op de leeftijd van 8 weken werd gevaccineerd. Twee weken na de enting ontstonden er overal vesikels over het lichaam verspreid, terwijl de lesie van de entplek steeds groter werd en in de omgeving ervan nieuwe pokpuisten ontstonden. Drie weken later overleed het kind. In het serum kon geen gammaglobuline worden aangetoond.

Virologisch onderzoek van long, lever, milt, nier en hersenen mislukte. Vacciniavirus werd wel geïsoleerd uit het beenmerg en een oksellymfklier. Uit de liquor konden bacteriën noch vacciniavirus worden geïsoleerd.

*Bij het histologisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden in de lever, nieren en hersenen.* In de longen was er beiderzijds een bronchopneumonie.

Het was opvallend hoe weinig ontstekingscellen er aanwezig waren in de huidlesies. De milt was niet vergroot en toonde slechts weinig lichaampjes van Malpighi. In de okselklieren, evenmin vergroot, werden geen lymfocyten en kiemcentra gevonden, wel monocyten en plasmacellen.

Merkwaardig was, dat er geen lesies werden gevonden behalve die van de huid (en nog enkele van tong en palatum molle), die men aan het vacciniavirus kon toeschrijven.

Koziun et al. (1955) beschreven een overeenkomstig geval bij een 3 maanden oude jongen, overleden 5 weken na de vaccinatie. T.E. 5 gm/100 ml; $\gamma$-globuline 0 %. Hier werden in de longen, milt, testis en de rechter nier multipele necrotische haardjes gevonden.

Uit de organen werd vaccinevirus geïsoleerd. Ook hier was opvallend hoe weinig ontstekingsreactie er was.

Wij laten thans een eigen geval volgen:

Het jongetje A. werd op 16 oktober 1957 op de leeftijd van $4^1/_2$ maand ingeënt.

Op 3 november 1957 werd hij in een ziekenhuis opgenomen wegens vaccinia generalisata. Verspreid over het lichaam toonde de huid grote en kleine pokkenlesies in alle stadia van ontwikkeling: kleine beginnende vesikels tot centgrote volledig ontwikkelde pokpuisten, al of niet met een delle, met merkwaardig weinig ontstekingsreactie van de huid. De entplek vormde een cirkelvormige necrose met een middellijn van 7 cm, aan de rand waarvan ,,verse pokpuisten''. De diagnose werd à vue gesteld op a- of hypogammaglobulinemie.

Totaal eiwit in het bloedserum: 6 gram/100 ml, waarvan 51,4 % albumine, 9,1 % $\alpha_1$-globuline, 24,9 % $\alpha_2$-globuline, 11,8 % $\beta$-globuline, 2,8 % $\gamma$-globuline.

Er was dus een hypogammaglobulinemie. Het kind kreeg enkele uren na binnenkomst 10 ml vaccina gammaglobuline en vervolgens om de 6 uur 6 ml.

De volgende dag bedroeg het totaal eiwit eveneens 6 g %, doch het gehalte gammaglobuline was gestegen tot 3,6 %.

Twee dagen na opname toonden de pokpuisten duidelijk tekenen van indrogen; er waren geen nieuwe bijgekomen. In de loop van de ochtend van deze dag verergerde de toestand van het kind plotseling. De ademhaling werd snel en onder verschijnselen van een shock volgde drie uur later de exitus. Uit het materiaal, van enkele pokpuisten verkregen, werd vacciniavirus gekweekt.

*Autopsie* [1]) (alleen bijzonderheden worden vermeld):

Het slijmvlies van de oesophagus toont enkele wratachtige grijsgele verheven gebieden en ulcera.

In het slijmvlies van de maag, dunne- en dikke darm vindt men een groot aantal soms kratervormige ulcera.

De lever is iets gezwollen en toont aan de oppervlakte speldeknopgrote, grijze, wat hemorragische haardjes.

*Histologisch onderzoek:*

Thymus: lymfocyten grotendeels verdwenen.

Lever: Talrijke subcapsulaire en intralobulaire necrosehaardjes. Naar schatting wordt een derde deel van de lever door deze haardjes ingenomen. In enkele cellen worden acidofiele insluitbolletjes gevonden.

Slijmvlies van oesophagus en ileum: haarden van epitheelnecrosen met fibrineus exsudaat. Op de rand van de necrose worden in het epitheel insluitlichaampjes aangetroffen.

Het plaveiselcelepitheel van de oesophagus toont de typische reticulaire degeneratie.

Bijnier: vacuolaire degeneratie: bloedingen in de zona fasciculata.

Huid: typische reticulaire en balonnerende degeneratie. Vele acidofiele insluitsels. Geen cellig ontstekingsexsudaat.

Hersenen: macroscopisch geen bijzonderheden.

Microscopisch[2]): arachnoidea bevat te veel cellen, meest lymfocyten, enkele polynucleairen, nooit perivasculair.

In het frontale merg vindt men in enkele vaten coagula.

De schorsganglioncellen zijn behouden; vele zijn hydropisch (postmortaal verschijnsel?). Om vele vaten in het merg vindt men wat oedeem, soms met geringe

---

[1]) De autopsie werd verricht door P. B. Bakker, patholoog-anatoom te 's-Gravenhage.

[2]) Dit onderzoek geschiedde door Prof. Dr. Ernst de Vries.

oligogliavermeerdering. Er zijn vrijwel geen lymfocyten om de vaatjes; wel is er in sommige kleinere mergvaatjes stasis en om enkele grotere bloed in de vaatschede.

In de meningen over de groeven vindt men enkele kleine lymfocyten.

Het cerebrum toont dus als reactie op de algemene toxi-infectieuze toestand zeer geringe afwijkingen: lichte vasculaire insufficiëntie, oedeem, enkele bloedinkjes, lichte meningeale reactie.

Hoewel geen virologisch onderzoek plaatsvond, kunnen de afwijkingen in het spijsverteringskanaal en de lever wel aan het vacciniavirus worden toegeschreven (insluitlichaampjes!).

Wanneer wij met behulp van de bovenstaande gegevens de opvatting zouden moeten toetsen, dat generalisatie van het virus in verband zou kunnen worden gebracht met het ontstaan van de encephalitis postvaccinalis, dan zou onze conclusie moeten luiden, dat deze gegevens zeker geen steun aan deze opvatting geven!

Naar onze mening kregen de vaccinevirusdeeltjes bij de gevallen van a- of hypogammaglobulinemie een maximale kans, lesies in het cerebrum te geven. Dit gebeurde niet. Blijkbaar reageren de kinderen met a- of hypogammaglobulinemie weinig of niet met ontstekingsverschijnselen, zodat men misschien niet een encefa*litis* mocht verwachten. Necrotische haardjes of insluitlichaampjes had men dan echter, ons inziens, wel mogen aantreffen.

Wij hebben nog een patiëntje met een a-gammaglobulinemie gezien met een uitgebreide generalisering op de huid, dat een maand na de vaccinatie succombeerde zonder cerebrale verschijnselen te hebben gehad. Autopsie werd niet toegestaan. Onze op blz. 223 beschreven aap toonde in cerebro diffuus een zeer lichte demyelinisatie. Deze zou men misschien wel indirect in verband kunnen brengen met de generalisatie. Er ontstaan secundaire haarden met een massale produktie van virus, waardoor abnormale hoeveelheden van een enzym kunnen worden gevormd, dat verantwoordelijk zou kunnen worden gesteld voor de afbraak van myeline. Aan het vacciniavirus toch wordt een enzymatische activiteit toegeschreven, die destructie van myeline geeft: Verlinde et al. (1953). Het binnendringen van het virus in het lichaam — en daardoor de generalisatie — zou kunnen worden bevorderd door hyaluronidase (spreading factor), een bestanddeel van sommige vaccines, afkomstig uit de weefsels waarop de kweek heeft plaatsgevonden (Suto en Ishikawa 1952, Duran-Reynals 1928 en 1929).

Hoogstwaarschijnlijk ontstaat na *elke* vaccinatie een viremie. Zeer zelden wordt deze dus aan ons gedemonstreerd door het beeld van de vaccinia generalisata. Wat er normaliter met het in het bloed gekomen virus gebeurt, is nog onvoldoende bekend.

Verschillende mogelijkheden kunnen worden overwogen, zoals:

a. vernietiging vindt plaats in de bloedbaan;
b. het virus bereikt de verschillende organen en wordt hier onschadelijk gemaakt, voordat lesies zijn veroorzaakt;
c. vernietiging in de organen vindt eerst plaats, nadat lesies zijn ontstaan, waarvan de genezing zonder merkbare functiestoornissen verloopt.

Deze laatste mogelijkheid lijkt ons de meest waarschijnlijke toe. De aan het orgaan gebonden immuniteit kan men hiermede verklaren. Het is verschillende malen gelukt het virus uit organen te isoleren. Reeds van de eerste vaccinatiedag af kan men dit bij het konijn uit het bloed doen: OHTAWARA (1922), GILDEMEISTER en HEUER (1928).

Onmiddellijk na enting van kalveren voor de vaccineproduktie komt het virus reeds in de bloedbaan voor, zoals PUNTIGAM en ORTH (1953) konden aantonen. Bij deze zeer massale vaccinatie is de kans groot, dat het virus direct in de bloedbaan wordt gebracht.

Ook bij de mens is het herhaaldelijk gelukt het virus uit het bloed te isoleren, zowel na een primo- als na een revaccinatie. Wij noemen de resultaten van OHTAWARA (l.c.) bij zijn eigen kind op de 7e dag, ECKSTEIN et al. (1930 a) bij 47 van 86 voor de eerste maal ingeënte kinderen tussen de 3e en 10e dag, HACKENTHAL (1930 a) tussen 8 uur post vaccinationem en 10 dagen erna bij gerevaccineerde soldaten (herinenting met 4 krasjes van 1 cm lengte), VERLINDE (1951) bij 1 van 5 gerevaccineerde kinderen op de 4e dag post vaccinationem, en SIEGERT (1957). Belangrijk is dat verschillende onderzoekers erop wijzen, dat bij encephalitis postvaccinalispatiënten de viremie van langere duur is, dan die bij de normaal verlopende vaccinatiereactie. Hangt dit met één of andere eigenschap van het gebruikte vaccin samen ? Misschien met de virulentie ? Ons zijn geen onderzoekingen bekend, die deze veronderstellingen steunen.

Normaliter zou dus transport via de bloedbaan plaatsvinden naar de verschillende organen, die tijdens het leven voor virologisch onderzoek nu eenmaal niet toegankelijk zijn. GINS et al. (1929 a en b) konden het vacciniavirus omstreeks de 3e–5e dag isoleren uit het secreet op de tonsillen en uit het neusslijm, evenals GORDON (Engelse Encephalitis-rapport). Aan ECKSTEIN et al. (1930 a) gelukte het niet, isolaties te doen uit de liquor van kinderen met normaal verlopende entreacties. PUNTIGAM et al. (1952) konden in de liquor van, voor de vaccineproduktie geënte, kalveren met behulp van de elektronenmicroscoop reeds 54 uur post vaccinationem vormsels aantonen, die zij voor elementaire lichaampjes aanzagen. Met de elektronenmicroscoop waren zij nog in staat virus aan te tonen in verdunningen, waarbij dit met de gebruikelijke methoden niet meer mogelijk was.

Wanneer wij de etiologie en pathogenese van de encephalitis postvaccinalis bespreken, zal het blijken, dat de generalisatie en de viremie in de verschillende verklaringen een grote rol spelen. Voor een beter begrip leek het ons dienstig, reeds hier nader op deze twee verschijnselen in te gaan.

In het algemeen kan men zeggen dat vaccines, die sterk virulent zijn, heftige reacties veroorzaken. Vele onderzoekers zijn geneigd verband te leggen tussen de heftigheid van die reactie en het optreden van encephalitis postvaccinalis. Anderen zijn van mening, dat dit verband niet bestaat. Wij zijn van oordeel, dat alleen een frequentie-onderzoek met vaccines van verschillende sterkte een beslissing in deze controverse zou kunnen brengen.

Herrlich gaf hierover nog niet lang geleden het nieuwste ons bekende statistiekje (1959 c). Van 120 ziektegevallen hadden er 20 een sterke, 65 een normale en 35 een zwakke reactie getoond. Tegengesteld aan de algemene opinie is Herrlich van mening, dat het juist de zwakke reacties zijn, die relatief meer door een encefalitis worden gevolgd: is de huid niet in staat om adequaat op de infectie te reageren, dan springen de hersenen, die immers uit hetzelfde kiemblad zijn ontstaan, in het ziekteproces voor deze in, met als gevolg een encefalitis.

Reeds bij Ludo van Bogaert (1950) vonden wij deze gedachte uitgesproken (mazelen-encefalitis zonder exantheem!).

Wij hebben bij de vele encefalitispatiënten, die wij gezien hebben, ook op de huidreacties gelet, doch hiervan geen statistiek kunnen maken. Als men de patiënten ziet, is bij volwassenen de reactie reeds over het hoogtepunt heen of afgelopen. Men krijgt een indruk hoe zij geweest zou kunnen zijn, doch zekerheid heeft men niet. Op de beschrijvingen van anderen kan men, zoals de ervaring leert, moeilijk afgaan. Bij zuigelingen is de reactie vaak nog in ontwikkeling. Het was dan vaak de ingestelde therapie met antibiotica, die ons de vraag deed stellen, of de reactie hierdoor misschien niet gemitigeerd werd, bijvoorbeeld door het tegengaan van secundaire ontstekingsverschijnselen.

Wij hebben daarom van een eigen statistiek afgezien, te eerder daar reeds uit de voorlopig verzamelde cijfers bleek, dat wij de bovengestelde vraag toch niet zouden kunnen beantwoorden, zolang de frequentie niet bekend was! Uit alle literatuurgegevens mag men toch slechts één conclusie trekken, namelijk dat encephalitis postvaccinalis na reactie van verschillende intensiteit kan optreden. Na welke reactie de aandoening het meest voorkomt, weten wij niet!

Wij willen er nog op wijzen, dat de heftigheid van de ontstane reactie zeer zeker mede wordt bepaald door de leeftijd van de enteling. Hij, die hoofdzakelijk zuigelingen inent, ziet minder sterke dan hij, die hoofdzakelijk volwassenen vaccineert. Dit maakt de kwestie nog gecompliceerder.

Onze indruk, verkregen bij 150.000 primovaccinaties in het leger, is dat de huidige vaccines van het laboratorium te Bilthoven heftiger reacties geven dan die van de vroegere Rotterdamsche Koepokinrichting.

De „overschakeling van Rotterdam op Utrecht" ging echter niet gepaard met een werkelijke toeneming van de encefalitisfrequentie, zoals uit tabel 49 zal blijken.

Over het voorkomen van encephalitis postvaccinalis bij missers heeft het Nederlandse rapport reeds mededeling gedaan.

Algemeen wordt van een misser gesproken, wanneer de entplek niet reageert, aangemerkt als „geen reactie", dat wil zeggen dat zij een reactie toont, die niet boven de traumatische uitgaat. Voor de enteling, die tegen het vaccinevirus geen immuniteit bezit, of deze verloren heeft, betekent dit, dat er geen typische pokpuist ontstaat. De diagnose van een misser

bij een primovaccinatie of een administratieve revaccinatie is gemakkelijk. Hoe is dit echter bij de echte (biologische) revaccinatie? Hierbij ontstaat *altijd* een reactie, die boven de traumatische uitgaat, vooropgesteld dat men de pokstof in de epitheelcellen van de huid heeft ingebracht. Zolang er nog een immuniteit tegen het vaccinevirus bestaat, bestaat ook een allergie tegen de eiwitbestanddelen ervan. Wanneer men door hitte geïnactiveerde pokstof door middel van een krasje in de huid inbrengt — hetgeen a priori een misser als gevolg moet hebben — ontstaan reacties, die volkomen gelijken op die, welke door revaccinatie met levend virus worden verwekt!

Wij hebben een honderdtal vrijwilligers met 2 × 3 krasjes (3 links – 3 rechts) „gerevaccineerd" respectievelijk met „levende" pokstof — glycerine — geïnactiveerde pokstof. De kras met glycerine ingewreven, bevond zich als controle (traumatische reactie) altijd in het midden. De volgorde van de levende en de door hitte geïnactiveerde pokstof was op de linkerarm tegengesteld aan die op de rechter. Dagelijks werden kleurenfoto's gemaakt. Zo hebben wij kunnen constateren, dat met beide soorten pokstof altijd reacties ontstonden, die boven de traumatische uitgingen. Het kwam niet zo zelden voor, dat de kras met de „dode" pokstof een heftiger reactie gaf dan die met de „levende"! Wij bevestigen hiermede de onderzoekingen van Andervont en Rosenau (1930), Scott en Warin (1947) en Benenson (1950). Bij een revaccinatie kan men dus voor het vaststellen van een misser nooit op de reactie afgaan!

In verband met het bovenstaande vinden wij het door Querido (1930 a en b) beschreven geval, dat vaak in de literatuur als typisch voorbeeld van een encefalitis na een misser wordt aangehaald, juist als voorbeeld ongelukkig gekozen. Het betrof een 13-jarig meisje, 9 dagen na herinenting overleden. Bij de autopsie werd op de entplek „geen reactie" gevonden, dat wil zeggen, er waren resten van vaccinatiekrasjes en van krabaffecten. Dit alles wijst nu juist wèl op een plaatsgehad hebbende reactie. De typische immuniteitsreactie, die jeukt, ziet er na 9 dagen uit als boven beschreven! Volgens de beschrijving zou het kind juist op adequate wijze op haar herinenting kunnen hebben gereageerd!

De niet immune enteling, die na zijn vaccinatie geen pokpuist krijgt, reageert plaatselijk op niet adequate wijze. Betekent dit, dat er verder niets meer in het lichaam gebeurd is?

Het is bekend, dat het ontstaan van een pokpuist geen conditio sine qua non is voor de ontwikkeling van immuniteit.

Levaditi en Nicolau (1922 c) knipten van een konijn het oor af, waarop zij 48 uur tevoren een vaccinatie met neurovaccine hadden verricht. Het konijn bleek later immuun voor neurovaccine te zijn geworden.

Kraus en Volk hadden reeds in 1906 een soortgelijke proef genomen. Zij excideerden 3 dagen na de vaccinatie bij een aap de entplek. Het dier bleek later een immuniteit te hebben ontwikkeld.

Soloviev en Mastynkova (1959) spoten konijnen intracutaan in met

opeenvolgende verdunningen van vaccines. Zij merkten op, dat ook die verdunningen welke geen infiltraat hadden gegeven, immuniserend konden werken.

De vaccinia-infectie kan als een „stille Feiung" verlopen: SEELEMANN (1958) en HERRLICH (1958 b). De laatste kon na missers bij kinderen hemagglutinatieremmende antistoffen aantonen. Daar HERRLICH deze antistoffen niet vóór de inenting had bepaald, vragen wij ons af of de missers nu juist niet het gevolg waren van een reeds bestaande immuniteit, waarvan deze antistoffen een uiting waren.

KEMPE en BENENSON (1953) vaccineerden pasgeborenen van moeders, die kortere of langere tijd voordien ingeënt geweest waren. Bij deze zuigelingen hadden zij tevoren de titer van hemagglutinatieremmende antistoffen in het navelstrengbloed bepaald. De kinderen met een hoge titer reageerden bij herhaling niet. Bij hen ontstond inderdaad *geen reactie*, dus óók geen allergische, daar hun immuniteit niet door contact met het vacciniavirus, doch passief was verkregen. De auteurs trokken uit hun waarnemingen de conclusie, dat het mogelijk was kinderen met een passieve immuniteit actief te immuniseren, zonder dat een typische pokpuist behoefde te ontstaan. Dit kan welhaast niet anders dan nadat het virus het lichaam is binnengedrongen.

Volgens SIEGERT (1955) zou Ohtawara vacciniavirus uit het bloed hebben geïsoleerd bij een negatieve huidreactie.

HACKENTHAL (1930 b) zag, terwijl de entstreepjes niet reageerden, op het voorhoofd van de enteling een pokpuist ontstaan.

ECKSTEIN en SARVAN (zie ECKSTEIN et al. 1930 b) konden uit het bloed van een aap, welke zij intracutaan hadden gevaccineerd en die hierop plaatselijk niet had gereageerd, het virus isoleren.

Het moet daarom niet onmogelijk worden geacht dat *in bepaalde gevallen* van missers, zich in het lichaam eenzelfde proces zou afspelen, als bij een plaatselijk geslaagde enting. Dit zou het vóórkomen van ziektegevallen bij missers kunnen verklaren (HERRLICH 1958 b). Wij brengen de toevallige vondst van RÜMKE in herinnering (de daling van het aantal eos bij niet aangeslagen primovaccinaties), die wij op bladzijde 38 e.v. beschreven.

In de literatuur zijn enkele gevallen vermeld. Het Nederlandse rapport memoreert een ziektegeval, beschreven door VAN STOCKUM (l.c.), van een drie maanden oude Indonesische zuigeling, bij wie zij, juist omdat de plaatselijke reactie ontbrak, de diagnose uitsloot. Verder wordt hierin onder no. 250 van een kind van 23 maanden vermeld: encephalitis postvaccinalis na „geen enkele reactie".

REHSTEINER en WIESMANN (1949) geven de historia morbi van een $1^1/_2$ jaar oud meisje, dat 10 dagen post vaccinationem, ondanks het ontbreken van de plaatselijke reactie na intracutane vaccinatie, hoge koorts kreeg met stuipen en bewusteloosheid. Zij stelden de diagnose encephalitis postvaccinalis en konden vijf maanden later tegen vaccinia gerichte complementbindende antistoffen aantonen met een titer 1 : 32.

Wij kunnen het volgende geval mededelen:

Het meisje A. werd op éénjarige leeftijd gevaccineerd; er trad echter geen reactie op. Op de 8e dag post vaccinationem kreeg het kind stuipen, die zich herhaalden. Op de 3e ziektedag volgde opname. Het kind was suf, hield het hoofd naar links gedraaid; de ogen staarden, de handen maakten athetotische bewegingen. De temperatuur was 39 °C. De liquor bevatte 91/3 cellen, de volgende dag 25/3. Ondanks therapie herhaalden de convulsies zich. Twee maanden na de vaccinatie overleed het kind.

Door de Kleine Encephalitis Commissie werd dit ziektegeval in de categorie IV ingedeeld.

Het volgende geval werd door deze commissie *niet* gerubriceerd. Dit wordt desondanks medegedeeld vanwege een merkwaardige coïncidentie.

Het jongetje B. werd op de leeftijd van nog geen 4 maanden ingeënt. De inenting kwam niet op. Tien dagen post vaccinationem kreeg het kind in volle gezondheid lichte linkszijdige krampen zonder bewusteloosheid. De in consult geroepen kinderarts vond (later) geen bijzonderheden.

Een maand later werd de primovaccinatie herhaald, wederom met negatief resultaat. Het kind kreeg opnieuw, thans 12 dagen post vaccinationem, stuipen, met schuim op de mond en gevolgd door bewusteloosheid. De liquor toonde toen geen duidelijke afwijkingen, evenmin als het elektro-encefalogram.

Na twee maanden herhaalden de stuipen zich opnieuw met korter durende tussenpozen. Opname in een Universiteitskliniek volgde, waar de diagnose werd gesteld op epilepsie (postvaccinale beschadiging). Het jongetje werd in een inrichting verder behandeld, alwaar het $1^1/_2$ jaar na de eerste mislukte inenting in een status epilepticus overleed.

De diagnose luidde centrencefale epilepsie. De familie was gezond. Er was geen consanguiniteit van de ouders.

De Kleine Encephalitis Commissie nam geen verband met de mislukte entingen aan. Het is dan toch wel merkwaardig dat de twee eerste epileptische aanvallen juist in de typische postvaccinale periode vielen.

Wij hebben in de literatuur geen ziektegevallen na missers kunnen vinden, opgetreden bij volwassenen en kinderen boven de twee jaar (het geval van Querido beschouwen wij niet als zodanig). Wij vroegen ons af, vooropgesteld dat wij met alle gevallen bekend waren, of dit op iets bijzonders zou kunnen wijzen, bijvoorbeeld op een andere ontstaanswijze (aetiopathogenese) bij kinderen onder de twee jaar. Bij ons onderzoek van „oude" ziektelijsten ontdekten wij echter in het archief van de Militair Geneeskundige Dienst één geval bij een volwassene.

C., een 23-jarige man, werd op 17 mei 1951 voor de eerste maal gevaccineerd. Op 27 mei was hij duizelig, misselijk, had hoofd- en keelpijn, hij was suf en slaperig en kreeg bovendien pijn in de nek. Op 30 mei volgde opname in verband met toenemende hoofdpijn, hevige duizeligheid en evenwichtsstoornissen; hij kon hierdoor niet lopen. De Romberg was positief.

Hierna werd hij delirant, moeilijk aanspreekbaar. De Kernig en Brudzinsky waren positief. Bovendien werden gevonden een strabismus convergens, een spontane nystagmus met een rotatoire component naar rechts, die bij kijken in deze richting toenam, en een rechtszijdige ataxie.

Patiënt werd onmiddellijk gedehydreerd. Twaalf uur later vond lumbaalpunctie plaats. De druk was 110 mm (dehydratie ?), de liquor was helder. Cellen 4/3. De reacties van Nonne en Pandy waren negatief. Totaal eiwit 0,23 ‰. Glucose 66 mg %. De colloïdcurven waren niet afwijkend.

Op 31 mei was patiënt verbeterd.

Op 1 en 2 juni echter werd de toestand weer slechter. Alle verschijnselen namen toe. Bovendien werd patiënt hees en bestond een opmerkelijke opisthotonus. Thans werd A.C.T.H. toegediend, waarop de toestand snel verbeterde.

Diagnose: encephalitis postvaccinalis.

*Plaatselijke reactie:* gene.

Indeling: rubriek I.

Dus een geval van encephalitis postvaccinalis na een misser bij een volwassene, zodat onze veronderstelling van een andere ontstaanswijze blijkbaar foutief was.

Dit ziektegeval deed zich echter voor onder omstandigheden, die wij op zijn minst bijzonder noemen. Bij het onderdeel, waartoe bovenstaande militair behoorde, hadden 237 re- en 397 primovaccinaties plaatsgevonden, waarna respectievelijk 1 en 5 gevallen van encephalitis postvaccinalis werden gezien.

Wij geven het volgende overzicht:

1. De bovenbeschreven patiënt.
2. D. Primovaccinatie 17-5-'51.
   22-5-'51: koorts, suf. 26-5-'51 beter.
   27-5-'51: opnieuw koorts vanwege de vaccinatiereactie.
   29-5-'51: beter.
   1-6-'51: opnieuw koorts.
   2-6-'51: symptomen van een volledige dwarslesie.
   De liquor was duidelijk afwijkend: o.a. cellen 320/3 (90 % lymfocyten). Totaal eiwit: 0,68 ‰. Diagnose: encephalitis postvaccinalis. Plaatselijke reactie: primoreactie. Indeling: rubriek I.
3. E. Primovaccinatie 17-5-'51.
   27-5-'51: koorts, keelpijn, misselijk en braken, duizeligheid.
   28-5-'51: verergering der verschijnselen, krampen in de benen.
   Patiënt wordt slaperig en somnolent en blijft dit enige dagen. Af en toe delireert hij. Op 2 en 3 juni verbeteren de verschijnselen. Er was een spontane nystagmus met een rotatoire component naar rechts. De temperatuur is op deze laatste datum weer normaal. De liquor vertoonde geen duidelijke afwijkingen.
   Diagnose: encephalitis postvaccinalis. Plaatselijke reactie: primoreactie. Indeling: rubriek III.
4. F. Primovaccinatie 17-5-'51.
   21-5-'51: koorts, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, dubbelzien, keelpijn, nekstijfheid. De temperatuur is 38 °C. Er is nekstijfheid. De Kernig en Brudzinsky zijn positief. De ogen straberen convergerend, er bestaat een spontane nystagmus. Met de vinger-neus-proef wordt beiderzijds ataxie gevonden. De slaperigheid verergerde later tot somnolentie.
   Liquor: Cellen 3/3. Totaal eiwit: 0,68 ‰. Pandy: positief. Nonne: spoor. Colloïdcurven sterk gestoord. Glucose: 62 mg %. Patiënt verbeterde snel.
   27-5-'51: Opnieuw ziek. Vaccinatiereactie, die verder zonder bijzonderheden verloopt. Diagnose: encephalitis postvaccinalis. Indeling: rubriek III.
5. G. Primovaccinatie 17-5-'51.
   27-5-'51: vaccinatiereactie.

28-5-'51: toenemende hoofdpijn, uitgesproken nekstijfheid, abducensparalyse, slaperigheid, later sopor. Er bestond een spontane nystagmus. Koorts.
De liquor toonde geen afwijkingen.
30-5-'51: beter. Nog wat lichte hoofdpijn. Objectieve symptomen verdwenen.
4-6-'51: opnieuw koorts en hevige hoofdpijn. Deze verschijnselen houden 5 dagen aan. Oorzaak onbekend.
Diagnose: encephalitis postvaccinalis. Indeling: rubriek I.

6. H. 9-5-'51: revaccinatie, reageerde als een *eerste enting*.
28-5-'51: ziek, pijnen in rug, hoofd en keel.
29-5-'51: meningeale prikkelingsverschijnselen, somnolentie. Er bestond een opvallend rode gelaatskleur, en een blikparese naar rechts. Bijwijlen was patiënt delirant en had huilbuien. Sliep het grootste deel van de dag, temperatuur 38,9°. Lumbaalpunctie: druk 270 mm. Cellen 3/3. Reacties van Pandy en Nonne beide zwak positief. Totaal eiwit 0,40 ‰. Colloïdcurven iets afwijkend. Glucose 55 mg %.
Therapie: dehydratie.
31-5-'51: aanmerkelijk verbeterd.
1-6-'51: epileptiform insult met bewusteloosheid. 's Avonds verschijnselen van bulbair paralyse: tong- en slikverlamming, ademstoornissen. Opnieuw suf.
Twee dagen A.C.T.H. als therapie, waarna snelle verbetering volgde.
Twaalf uur na stopzetting van de medicatie werd patiënt opnieuw suf, waarbij weer een oogspier-parese duidelijk werd.
De A.C.T.H.-toediening werd voortgezet, waarna de verschijnselen voorgoed wegbleven.
Diagnose: encephalitis postvaccinalis. Indeling: rubriek II.

Van de beschreven zes gevallen heeft alleen no. 3 geen bijzonderheden getoond.

Zo had no. 1 een echte „geen reactie".

No. 2 toonde een abnormaal lang durende eerste koortstop (4 dagen).

No. 4 kreeg reeds bij de eerste koortstop, dat was 4 dagen post vaccinationem, verschijnselen van encefalitis.

Patiënt no. 5 kreeg een soort recidief, en no. 6 had een zeer lange incubatietijd en eveneens een „soort recidief". Dit verloop was in elk geval niet zo typisch, dat de Kleine Encephalitis Commissie de indeling in rubriek I verantwoord vond. Het lijkt ons niet onmogelijk toe, dat hier een ander virus (mede) in het spel is geweest. Bij de misser zou dit virus misschien zelfs een overwegende rol kunnen hebben gespeeld. Op bladzijde 205 e.v. beschreven wij eveneens min of meer atypische gevallen.

Helaas werd slechts een summier virologisch onderzoek ingesteld op vacciniavirus. Feces werd niet onderzocht! Wij konden niet meer nagaan of in het garnizoen een epidemietje van de een of andere infectieziekte voorkwam. Ook onderzoek op de ontwikkeling van antistoffen heeft in de door ons boven beschreven twee gevallen na missers niet plaatsgevonden.

Hoe groot de frequentie van encephalitis postvaccinalis na een mislukte enting is, weten wij niet!

### 4. *De passage over het konijn*

Op bladzijde 220 deelden wij mede, dat omstreeks 1927 in ons land de strijd om de zuivere koepokstof ontbrandde. Hierbij ging het niet alleen

om de steriliteit van de lymfe, doch ook om de konijnenpassage. Het vaccin zou hierdoor niet alleen virulenter worden, doch bovendien ook veranderen in dien zin, dat het een grotere „affiniteit tot het centrale zenuwstelsel zou verkrijgen". (GORTER en VAN NEDERVEEN, 1927 a en 1927 b, NETTER 1930.)

De twee eersten bevalen daarom aan, het konijn niet of zo min mogelijk in te schakelen. De vaccins mochten niet neurotroop zijn, dat wil zeggen intracerebraal bij dit dier ingespoten niet de dood door een encefalitis veroorzaken. Zij gingen dus uit van de gedachte, dat dit vermogen om bij het konijn een vaccine-encefalitis te veroorzaken parallel liep aan het bezit van een affiniteit tot het centrale zenuwstelsel van de mens, welke bij deze zou resulteren in een postvaccinale encefalitis! Zij bereidden volgens hun principes de „Leidsche Koepokstof", doch moesten spoedig mededelen (1930), dat ook na vaccinatie met dit vaccin encefalitisgevallen werden gezien.

Hiermede bleek de kwestie van de konijnenpassage echter niet van de baan te zijn.

Nog onlangs deelde HERRLICH mede (1959 c), dat hij verschillende met de vaccinatie samenhangende problemen op empirische wijze had trachten op te lossen. In Beieren werden bij een groot experiment drie soorten lymfe gebruikt: afkomstig uit München, uit Zwitserland en uit Turkije. De lymfe uit Turkije, waar encephalitis postvaccinalis zo goed als onbekend zou zijn, was een asinovaccine van een stam, welke nog nooit over konijnen, doch uitsluitend over ezels was gepasseerd. Met deze drie vaccines werden in totaal 140.000 primovaccinaties verricht. De frequentie van de encephalitis postvaccinalis bleek bij de drie verschillende stammen gelijk te zijn.

Wij mogen hieruit concluderen dat de konijnenpassage geen rol speelt!

### 5. *De ouderdom van de gebruikslymfe*

Op blz. 185 haalden wij een opmerking van GORTER en VAN NEDERVEEN (1927 b) aan dat, wanneer er veel vaccine nodig was, het aantal e.p.v.-gevallen steeg. Zij vroegen zich af, of dit onder andere samen zou kunnen hangen met de kortere inwerkingstijd van de glycerine, door de snellere uitgifte van het vaccin.

Wij kunnen de vraag anders formuleren:

Heeft de ouderdom van de gebruikslymfe een invloed op de frequentie van de e.p.v.?

Deze vraag is weer ter sprake gekomen naar aanleiding van de dierproeven van HERZBERG (1955). Deze vergeleek de reacties, welke bij konijnen verkregen werden bij cutane en intracerebrale enting van verse gebruikslymfe, met die van dezelfde lymfe, nadat deze enige maanden bewaard was bij 0 of 4 °C.

Hij zag dat de verse lymfen „gewebepathogen" waren, de bewaarde „gewebefreundlich". De huidreacties, na enting met de eerste verkregen,

waren veel heftiger, de mortaliteit van konijnen bij intracerebrale inspuiting was veel groter, dan die van de laatste. De „oudere lymfen" waren in virulentie iets teruggelopen, gewoonlijk één logaritme, doch dit kon de grote verschillen niet verklaren. Deze moesten worden toegeschreven aan een kwalitatieve verandering van andere eigenschappen, door het langdurige bewaren ontstaan. De pathogeniteit van de lymfe neemt af, naarmate zij langer wordt bewaard. „Für die Auswirkung bei Mensch und Tier dürfte es nicht gleichgültig sein, ob ein Impfstoff nur 1–2 oder 8–10 Monate bei + 4 °C gelagert war."

De vroegere vaccines werden eerst na 1–2 jaar uitgegeven, wanneer door de inwerking van glycerine het bacteriegehalte voldoende was afgenomen. Daar men tegenwoordig met antibiotica hetzelfde effect in veel kortere tijd bereikt, kunnen zij veel sneller worden verstrekt. Dit laatste geschiedt ook ten tijde van epidemieën. Het is bekend, dat bij massa-vaccinaties de lokale en algemene reacties heftiger zijn dan die, welke men gewoonlijk ziet. Het „Rapport omtrent de Pokkenepidemie te Tilburg in 1951" (blz. 36) wijst hier nog eens op.

Herzberg stelt voor, vaccinelymfen minstens 6–10 maanden te bewaren bij 0 °C of 4 °C, voordat tot uitgifte wordt overgegaan. Afgezien van de vraag of deze bewaarduur inderdaad van invloed zou kunnen zijn op de frequentie van encephalitis postvaccinalis zal men toch al, bij gelijk blijvend immunogeen vermogen, de voorkeur geven aan een vaccin, dat de mildste reacties geeft. En dit zouden de „oude" lymfen doen.

Wij hebben getracht gegevens of argumenten te verzamelen om de veronderstelling van Herzberg te toetsen. In het Nederlandse rapport lezen wij een mededeling (blz. 171), die de veronderstelling schijnt te steunen: „Doch ook *dezelfde oogsten* geven in verschillende jaren andere uitkomsten." Als voorbeeld werd onder andere genoemd de oogst no. III/1926 van de stam Hamburg–Rotterdam 1926. In 1927 zag men na verstrekking van 7791 porties (dus niet *vaccinaties*!) 2 ziektegevallen optreden, in 1929 op 13.152 geen enkel! Bovenstaande „andere uitkomsten" komen erop neer, dat bij gebruik van eenzelfde oogst, langer bewaard, minder e.p.v.-gevallen worden gezien.

Het rapport besteedt echter geen aandacht aan de bewaarduur. Uit het patiëntenoverzicht, aan het einde opgenomen, blijkt dat na gebruik van oogsten, die 4 jaar of langer bewaard werden, toch nog ziektegevallen werden waargenomen.

Wanneer de veronderstelling van Herzberg juist zou zijn, dan zou men ten tijde van de directe entingen van kalf op kind de hoogste frequentie moeten hebben gezien, vooropgesteld, dat toen de micro-glia-encefalitis ook voorkwam. De beschikbare gegevens wijzen hier niet op.

Aan de hand van het door ons verzamelde materiaal hebben wij getracht na te gaan of hieruit conclusies konden worden getrokken met betrekking tot deze veronderstelde invloed van de bewaarduur op de frequentie. Daartoe hebben wij de resultaten, verkregen met de door het koepokstoflabo-

ratorium te Bilthoven verstrekte vaccinelymfen, met elkaar vergeleken. Zij zijn vermeld in tabel 49 (uitslaand achterin), die overigens ook voor andere doeleinden werd samengesteld. De Bilthovense vaccines zijn alle afkomstig van één moederoogst, dus van dezelfde stam. Hierdoor zijn eventuele verschillen in stameigenschappen geëlimineerd. Uiteraard zou men kunnen aanvoeren, dat aangezien elke oogst op een ander kalf werd gepasseerd, hierdoor een duidelijk verschil in eigenschappen zou kunnen zijn opgetreden.

Deze mogelijkheid meenden wij bij de samenstelling van onze tabel voorlopig te kunnen verwaarlozen.

De bereiding van deze lymfen geschiedt als volgt (BRANS l.c.):

De vierde dag na de enting wordt de ruwe pokstof geoogst en na weging opgeslagen bij —25 °C. Bij de verwerking tot vaccine wordt een fenolbehandeling toegepast gedurende 24 uur bij 22 °C, nadat vooraf het mengsel is gehomogeniseerd en door een fijn metalen gaasfilter is gefiltreerd.

Het aldus verkregen produkt wordt bij —20 °C opgeslagen.

Ten slotte geschiedt het vullen in capillairen en flacons, waarna de lymfe tot aan de uitgifte bij —15 °C wordt bewaard.

De eindconcentratie van de glycerine bedraagt 40 %.

In onze tabel zijn de Bilthovense vaccines met hun codenummers aangegeven.

Het aantal primo- en revaccinaties van *deze* oogsten werd door het toeval bepaald, daar generlei invloed werd uitgeoefend op de bestellingen ervan. Elke oogst werd gebruikt zolang de voorraad strekte.

Voor een goede beoordeling van de tabel zijn nog de hieronder volgende bijzonderheden nodig.

Een aantal primovaccinaties werd verricht met gelijktijdige inspuiting van 2 ml vaccinia-gammaglobuline (zie hoofdstuk Profylaxis). Dit aantal, in het totaal inbegrepen, wordt vermeld in de kolom „aantal met g.gl.".

Complicaties hebben zich voorgedaan, zowel bij degenen, die de injectie wèl als bij hen die deze niet kregen. Zij zijn respectievelijk ondergebracht in de kolommen „met g.gl." en „zonder g.gl.".

Deze splitsing is noodzakelijk. De frequentie van *encephalitis postvaccinalis* namelijk is in de categorie, die gammaglobuline had gekregen, 1 op 17.500 primovaccinaties, in de andere 1 op 4000.

Bij beschouwing van de tabel krijgt men de indruk, dat bij sommige oogsten inderdaad meer encefalitis is voorgekomen dan bij andere. Deze „encefalitis-oogsten" schijnen bovendien meer andere complicaties te geven („Gewebepathogenität" ?).

Statistisch echter kon niet worden uitgemaakt of het veronderstelde verband tussen bewaarduur en encefalitisfrequentie bestond.

Alle lymfen waren langer dan 6 maanden bewaard geweest, voordat na gebruik ervan ziektegevallen optraden. Zes van de elf gevallen deden zich zelfs voor na gebruik van vaccines met een ouderdom van meer dan 10 maanden. De veronderstelling van HERZBERG is door onze gegevens dus niet bevestigd. Men kan daarom nog niet zeggen, dat zij onjuist is; dit kan slechts door een speciaal gericht experiment worden uitgemaakt.

## 6. *Andere eigenschappen van vaccinelymfen, welke van belang kunnen zijn*

Uitgaande van het resultaat van enkele onderzoekingen zou men theoretisch de eigenschappen kunnen vaststellen, waaraan de ideale pokstof zou moeten voldoen met betrekking tot het voorkómen van e.p.v.

Op bladzijde 227 werd reeds gezegd, dat het was opgevallen, dat uit het bloed van patiënten het vacciniavirus kon worden geïsoleerd op een tijdstip, waarop dit na een ongecompliceerd entverloop niet meer mogelijk was.

Normaliter kan men deze isolaties tot 10 dagen post vaccinationem doen: onder andere ECKSTEIN et al. (1930 a, b, c), HECKENTHAL (1930), SIEGERT en SCHULZ (1953).

Het is mogelijk, dat de langere duur van de viremie in een of ander verband staat met de encefalitis. Tot in de 3e en 4e week heeft men het virus in het bloed aangetoond, ook bij een op andere wijze gestoord entverloop (SIEGERT 1957). Zo isoleerde VERLINDE (1951) eens op de 15e dag post vaccinationem het vacciniavirus; ECKSTEIN et al. (1930 a, b, c) meldden isolaties op de 15e, 17e en 29e dag [1]).

Bij ongestoord entverloop slaagt men er ook niet in vondsten uit de liquor te doen: ECKSTEIN et al. (1930 a, b, c), LEHMANN (1934), SIEGERT (1952 en 1957 b).

Doch bij de encephalitis postvaccinalis is men er enkele malen in geslaagd het vacciniavirus te isoleren uit de hersenen of liquor. TURNBULL en MCINTOSH (1926), GILDEMEISTER (1929), ALDERSHOFF (1929), GINS (1933), SIEGERT (1952, 1957 b, 1958), WEISSE et al. (1953).

Al deze vondsten wijzen erop, dat er bij encephalitis postvaccinalis een stoornis in de neutralisatie van het virus is opgetreden door een relatief of absoluut te kort schieten van de afweerkrachten.

Uitgaande van bovenstaande gegevens zou een ideale lymfe aan de volgende eisen moeten voldoen:

1e. een hoog immunogeen vermogen bezitten, waardoor snel grote hoeveelheden antistoffen worden gevormd;
2e. zich zó snel laten neutraliseren, dat het virus het centrale zenuwstelsel slechts in geringe mate kan bereiken;
3e. middelmatig virulent zijn in dien zin, dat het geen sterke plaatselijke en algemene reacties veroorzaakt.

Voor wat de onder 1e en 3e genoemde eisen betreft leert de praktijk,

---

[1]) In 1959 deelden ALIVISATOS en VIOLAKI–PARASKEVA echter mede dat het hun gelukt was, bij ongestoord entverloop, uit het bloed van zuigelingen vacciniavirus te isoleren, enkele weken na de primovaccinatie. Eénmaal werd zelfs met behulp van de kweek op het chorio-allantoisvlies, het virus 73 dagen p.v. – 56 dagen na het afvallen van de korsten – aangetoond! Deze o.i. „vreemde vondst" behoeft nadere bevestiging. Voorlopig nemen wij aan, dat normaliter het virus niet later dan tot omstreeks de 10e dag in het bloed circuleert.

dat een hoog immunogeen vermogen in verreweg de meeste gevallen gepaard gaat met een sterke virulentie, zodat dus een ideale lymfe moeilijk te verwezenlijken zal zijn.

VERLINDE (1951) heeft diverse vaccines onderzocht en vond, dat ook na gebruik van lymfen met deze ideale eigenschappen e.p.v. kon optreden. Ook individuele factoren, eigenschappen van de enteling, spelen een rol!

In de vorige paragraaf deelden wij iets mede over de proeven van HERZBERG, die van mening is, dat men „gewebepathogene" lymfen beter niet voor vaccinatie kan gebruiken. Hij veronderstelt dat bepaalde eigenschappen van het vacciniavirus, zoals die tot uiting komen in de cutane of cerebrale reacties, welke bij het konijn na enting worden gezien, op de een of andere manier zouden kunnen samenhangen met het ontstaan van de encefalitis bij de mens. Hij bepleit een doelbewuste selectie van vaccines volgens deze biologische principes.

Ook HERRLICH verrichtte onderzoekingen over selectie met betrekking tot het voorkómen van e.p.v. Tezamen met MAYR (1954 en 1955) bestudeerde hij de groeiwijze van diverse vaccinestammen op het chorio-allantoisvlies en de reacties, die bij intracutane vaccinatie van het konijn ontstonden. Zij vonden, dat elke stam door een constant blijvende groeiwijze was gekarakteriseerd, die hoogstens in de opvolgende eipassages kwantitatief kon verschillen (bestudeerd werden onder andere de vorming van secundaire pokjes, vorm en uitbreiding van de ontstekingsreactie, de generalisatie in het embryo, de neiging tot bloedinkjes). Ook de reacties van de konijnehuid waren voor elke stam karakteristiek: de neiging tot hemorragie en necrosevorming, de vorm van het infiltraat en dergelijke.

Nagegaan werd in hoeverre diverse caracteristica correleerden met bepaalde (plaatselijke) reacties van de mens. Zo vonden zij, dat een zekere stam, die bij groei op het chorio-allantoisvlies sterk en vlug generaliseerde en bij het konijn een klein infiltraat gaf, bij de mens een heftige plaatselijke reactie veroorzaakte met vorming van veel nevenpokken. Een andere, gekarakteriseerd door een matige, langzame generalisatie op het chorio-allantoisvlies en een middelsterk infiltraat bij het konijn, gaf bij verschillende entelingen een „normale" reactie.

De beste vaccines zouden volgens hen die zijn, die weinig ontstekingsverschijnselen en geen necrosen of bloedinkjes veroorzaken. Helaas moest HERRLICH (1959 c) later mededelen, dat na gebruik van een dergelijk vaccin tòch gevallen van e.p.v. waren opgetreden. Het is ons niet bekend of HERRLICH deze vaccine vergeleken heeft met andere, die bijvoorbeeld wèl necrosen of hemorragieën veroorzaken.

In verband met de betrekkelijke zeldzaamheid van de encephalitis postvaccinalis lijkt het ons zeer moeilijk, uit te maken of een zekere eigenschap correleert met een bepaalde ziektefrequentie.

De selectie van vaccines behoeft men echter niet uitsluitend te verrich-

ten met het oog op het voorkómen van encefalitis; men kan haar ook toepassen met betrekking tot de plaatselijke en algemene reactie.

Uiteraard zijn „milde" vaccines, bij gelijkblijvend immunogeen vermogen, te verkiezen boven vaccines, die sterke reacties geven.

### 7. *Encefalitogene eigenschappen. „Neuropathogeniteit"*

In de voorafgaande paragrafen hebben wij, uitgaande van de mogelijkheid dat vaccines kwalitatief kunnen verschillen in hun vermogen om bij de mens direct of indirect een postvaccinale encefalitis te verwekken, ons beziggehouden met de vraag, aan welke eigenschappen men deze pokstoffen zou kunnen herkennen.

Op het vermogen bij het proefdier, direct door inwerking op het C.Z.S., een encefalitis te verwekken, zullen wij hier nader ingaan. Een vaccin, dat dit vermogen bezit, noemen wij encefalitogeen of neurotroop. Een vaccin, na gebruik waarvan één of meer gevallen van meningo-myelo-encefalitis (casu quo neuritis) postvaccinalis zijn voorgekomen, definiëren wij als „neuropathogeen".

Met deze term willen wij tot uitdrukking brengen, dat het vaccin op de één of andere wijze een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van e.p.v., zonder dat er hierbij sprake behoeft te zijn van een encefalitogeen vermogen of neurotropie. Van een tropisme toch, in casu affiniteit tot het zenuwweefsel, behoeft geen sprake te zijn.

Men heeft zich altijd afgevraagd, of de neurotropie voor het proefdier in wezen gelijk zou kunnen zijn aan de „neuropathogeniteit" voor de mens, dan wel hieraan parallel zou kunnen lopen. Deze vraag valt niet te beantwoorden, aangezien de gegevens in de literatuur onvolledig en tegenstrijdig zijn. De betrekkelijke zeldzaamheid van de encephalitis postvaccinalis en de onmogelijkheid bij proefdieren een soortgelijke aandoening te verwekken — de vaccine-encefalitis van het proefdier toont pathologisch-anatomisch een totaal ander beeld dan de encephalitis postvaccinalis bij de mens — staan voorlopig een beantwoording van deze vraag in de weg.

De diverse opvattingen, welke men verkondigd ziet, berusten eigenlijk niet zo zeer op feiten, dan wel op bepaalde inzichten over etiologie en pathogenese, die tot op dit ogenblik door proefnemingen bevestigd noch weersproken kunnen worden.

Met de mogelijkheid, dat het verschil in frequentie na gebruik van verschillende stammen (of oogsten) inderdaad kan berusten op een reëel verschil in „neuropathogeniteit", houden verschillende onderzoekers dan ook nog steeds rekening. Vroeger bestond in ons land de gewoonte, een bepaald vaccin uit de circulatie te nemen, wanneer een geval van e.p.v. was opgetreden. Ook wij hebben dit eens bij een inentingscampagne bij de Koninklijke Landmacht gedaan met een vaccin, toen na gebruik hiervan bij nog geen duizend primovaccinaties twee ziektegevallen waren geconstateerd. Een dergelijke handelwijze zal het vraagstuk van de „neuropathogeniteit" niet

helpen oplossen. Het was ons inziens echter niet verantwoord, dit vaccin verder te gebruiken.

De mogelijkheid van het bestaan van een verschil in „neuropathogeniteit" heeft indertijd de autoriteiten ertoe gebracht, pokstoffen te importeren uit landen, waar de encephalitis postvaccinalis onbekend was.

Het bleek echter spoedig, dat ook na gebruik van originele buitenlandse pokstoffen, ziektegevallen bleven voorkomen. Frequentiecijfers zijn echter alleen bekend van de originele Deense pokstof. Na verstrekking van 33.083 *porties* hiervan werden drie gevallen geconstateerd (Encephalitis rapport). Wij kunnen nog enkele frequentiecijfers geven betreffende de originele gedroogde karbouwenpokstof, afkomstig uit het voormalig Nederlandsch-Indië, door de Koninklijke Landmacht bij de massa-inentingen in het jaar 1951 in enkele garnizoenen gebruikt.

In het garnizoen te Roermond werden op 398 primovaccinaties 2 gevallen geconstateerd, te Venlo niet minder dan 5 op 397 primo- en nog 1 op 237 revaccinaties (zie tabel 46 de nummers 16 t/m 18).

Frequentiecijfers, die niet veel verschillen van die te Tilburg vóórkwamen, in hetzelfde jaar, eveneens na massa-inentingen, onder de burgerbevolking na vaccinatie met Nederlandse pokstoffen: 4 e.p.v.-gevallen op ongeveer 300 eerste entingen.

Onder deze omstandigheden kon dus niet van een verschil in „neuropathogeniteit" worden gesproken. In het Nederlandse rapport en ook bij Van Bouwdijk Bastiaanse (1931 b) treft men echter gegevens aan, die zeer suggestief zijn voor het bestaan ervan, zoals uit het volgende staatje blijkt:

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Stam Bern . . . . . | 1 | geval | op | 29.289 | verstrekte | porties. |
| Stam Parijs . . . . . | 1 | „ | „ | 23.438 | „ | „ |
| Stam Nederland . . . . . | 1 | „ | „ | 11.585 | „ | „ |
| Stam Hamburg te Rotterdam gekweekt . . . . . | 1 | „ | „ | 6.531 | „ | „ |
| Stam Hamburg te Amsterdam gekweekt . . . . . | 1 | „ | „ | 2.561 | „ | „ |

De getallen waren over vier jaar verzameld en hadden betrekking op vaccines, waarvan minstens 100.000 porties verstrekt waren; in totaal waren er meer dan één miljoen uitgegeven. Uit het statistiekje werd geen definitieve conclusie getrokken, aangezien eventuele plaatselijke en tijdelijke factoren, de leeftijdsverdeling en het aantal revaccinaties niet bekend waren. De verschillen zijn desondanks zo duidelijk, dat men ze niet zonder meer terzijde kan schuiven.

Het rapport overwoog zelfs de mogelijkheid van een verschil in „neuropathogeniteit" tussen verschillende oogsten van eenzelfde stam.

Het is ons bekend, uit zijn verslag aan de Gezondheidsraad, dat ook Hemmes in 1947 naar aanleiding van de massavaccinaties in de provincies Noord-Brabant en Limburg een onderzoek heeft doen instellen naar het

verschil in „neuropathogeniteit" van pokstoffen. Zijn getallen waren echter te klein voor het trekken van enige conclusie.

Ook wij hebben een dergelijk onderzoek verricht bij de Koninklijke Land- en Luchtmacht. Het was met dit doel, dat wij oorspronkelijk tabel 49 samenstelden.

Met elkaar werden vergeleken verschillende pokstoffen, afkomstig uit de, thans opgeheven, koepokinrichting te Rotterdam, het Pokstof Laboratorium te Bilthoven en het voormalige Staatsveeartsenijkundig Onderzoekinstituut (Dr. H. S. Frenkel) te Amsterdam.

De drie oogsten K.N. I, K.N. II, K.N. III (K.N. is de afkorting van „Kalf Nanning") waren door de Rotterdamse inrichting volledig voor „militair gebruik" gereserveerd!

K.N. I was afkomstig van een Rotterdamse stam en werd gebruikt van 23-7-1953 tot 31-10-1955, K.N. II – een oogst van de stam Japan – werd gebruikt van 31-10-1955 tot 4-1-1956, op welke datum overgegaan werd op K.N. III, afkomstig van de stam Lausanne.

Op de „Bilthovense" lymfen werd overgeschakeld medio oktober 1956. Zij zijn oogsten van een Deense stam.

Het „huidvaccin van Frenkel" werd voor het eerst op grote schaal toegepast in de tweede helft van 1955 tot medio 1958. Het werd tegelijkertijd gebruikt met de Rotterdamse en later met de Bilthovense oogsten.

Het „tongvaccin" werd medio januari 1959 voor het eerst gebruikt, doch spoedig uit de circulatie genomen, nadat korte tijd na elkaar twee encefalitisgevallen waren opgetreden. Het „huidvaccin" bestond uit oogsten van de 73e, 74e en 75e passage op de overlevende foetale kalverhuid, waarbij oorspronkelijk uitgegaan was van een Amsterdamse stam. Het „tongvaccin" bestond uit de oogst van de 53e passage op het overlevende tongepitheel van het rund, waarbij uitgegaan was van de 132e passage van het „huidvaccin".

Slechts enkele malen werd ingeënt met een vaccine, afkomstig uit de voormalige inrichting te Amsterdam.

Wanneer uit de registers niet duidelijk bleek met welke soort lymfe gevaccineerd was, werd dit aangegeven met „onbekend".

Wanneer wij onze, in tabel 49 gegeven statistiek vergelijken met die van het Nederlandse rapport van 1932, dan kan worden opgemerkt, dat de onze zich in het algemeen beter voor een analyse leent. Ten eerste is het aantal verrichte primo- en revaccinaties nauwkeurig bekend en wordt dus niet met porties gerekend. Ten tweede kan de invloed van de leeftijdsdispositie worden verwaarloosd, evenals, ten derde, de mogelijke invloed van diverse andere factoren. De entelingen waren namelijk allen militairen in de ouderdom van 20–25 jaar, die ook in andere opzichten met elkaar vergelijkbaar waren.

Ten tijde van een „meer dan normaal vóórkomen van een infectieziekte" in het garnizoen werd niet gevaccineerd. De militairen waren gedurende 18 dagen post vaccinationem onderworpen aan een streng regime. Kortom, de „proefpersonen" leverden een vrijwel ideaal „vergelijkingsmateriaal".

Een nadeel van onze statistiek is, dat de getallen klein zijn, en dat de waarneming zich eveneens over jaren uitstrekt, zoals dit echter ook het geval is bij de bovengenoemde gegevens uit het Encephalitis-rapport. Door

de uniforme regeling, die er met betrekking tot de vaccinatie van militairen getroffen was, konden echter verschillende plaatselijke en tijdelijk werkende factoren worden uitgeschakeld.

Zo te zien bestaan er tussen verschillende vaccines duidelijke verschillen.

De afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O., die onze gegevens analyseerde, geeft echter het volgende verslag: „De geringe absolute frequentie maakte een statistische toetsing moeilijk, vooral daar nog moet worden rekening gehouden met het aantal verrichte inentingen. De enige mogelijkheid leek ons om de hypothese te toetsen, dat de kans op het verkrijgen van enigerlei complicatie — encefalitis, nefritis of myocarditis — bij alle charges dezelfde is. Is deze hypothese juist, dan is de verdeling van het voorkomen van complicaties per charge een Poisson-verdeling met een parameter, die evenredig is met het aantal inentingen. Wij toetsten dus in feite deze hypothese en vonden, dat zij niet tegengesproken werd ($P > 0,5$). Wij konden derhalve niet aantonen, dat er verschillen tussen de charges bestaan ten aanzien van het verwekken van complicaties."

Het „tongvaccin" werd van de analyse om begrijpelijke redenen uitgesloten.

Ook hier heeft de betrekkelijke zeldzaamheid van de aandoening ons verhinderd tot een definitieve conclusie te komen. Met onze kleine totalen was alleen bij zéér grote verschillen in „neuropathogeniteit" significantie te verwachten geweest.

Het verschil in encefalitogene eigenschappen van de verschillende pokstoffen heeft altijd de aandacht getrokken, vooral met betrekking tot de „neuropathogeniteit". Sommige vaccines waren „van nature" encefalitogeen: Condrea (1922), Blanc en Caminopetros (1923), Bachmann en Biglieri (1923), Bijl (1926); andere werden dat eerst na één of meer testikelpassages, zoals het neurovaccine Levaditi. Weer andere waren ook na herhaalde testikelpassages (nog) niet „neurotroop te krijgen", zoals Nélis et al. (1952 a) mededeelden. Het encefalitogeen worden van de vaccines verklaarden Levaditi et al. door aan te nemen, dat het testikelweefsel een selectieve werking uitoefende op de virusdeeltjes. Hiervan zouden in de pokstoffen minstens twee soorten voorkomen namelijk, de E- en M-deeltjes: Levaditi et al. (1936, 1938), Levaditi (1949, 1950). De E-elementen werden verondersteld een affiniteit tot de huid te bezitten, (E)pitheliotroop te zijn; van de andere nam men aan dat zij (M)esodermotroop zijn en dus een affiniteit tot de mesodermale weefsels hebben. De M-deeltjes zijn encefalitogeen. In de diverse pokstoffen zou de verhouding tussen de beide soorten verschillend zijn, hetgeen het verschil in neurotropie moest verklaren.

Het testikelweefsel zou als „selecteur" werken door de ontwikkeling van de M-deeltjes te bevorderen en die van de E-deeltjes tegen te gaan: Levaditi et al. (1937). De oorspronkelijk dermotrope (epitheliotrope) vaccinia verandert in een neurotrope variant of mutant. Ook de kalverhuid is een selecteur, doch ten gunste van de E-deeltjes.

De „facteur sélecteur" is aan verschillende weefselsoorten eigen. LEVADITI en VOET (1937) en LEVADITI (1939 a) menen dat ook het chorioallantoisvlies de ontwikkeling van M-elementen bevordert. De mate, waarin deze selectie plaatsvindt, zou weer van verschillende andere factoren afhankelijk zijn, zo bijvoorbeeld van de conditie van het proefdier (LEVADITI et al. 1938). Dit laatste zou dan het verschil in encefalitogene eigenschappen van verschillende oogsten van één stam kunnen verklaren.

Het verschillende encefalitogene vermogen zou dus volgens LEVADITI et al. niet alleen moeten worden verklaard door een kwalitatief verschil van eigenschappen van de virusdeeltjes, maar ook door een verschil in de *hoeveelheid* daarvan.

Met allerlei methoden kan men een gezuiverde suspensie van deze virusdeeltjes, die men ook elementaire lichaampjes noemt (de weefsel-detritus, afkomstig van de gastheer, is dan verwijderd), verkrijgen. Deze elementaire lichaampjes kan men tellen [1]), zodat met suspensies van verschillende hoeveelheden proeven kunnen worden genomen.

De hoeveelheid, die nog een reactie kon veroorzaken, bleek zowel bij de dermovaccine als bij de neurovaccine te variëren. Zo zou volgens PARKER (1938) reeds één elementair lichaampje van de door de New-Yorkse inrichting afgeleverde pokstof een reactie in de huid veroorzaken. Van andere lymfen had men meer nodig. LEVADITI (1939 a en b, 1941) en LEVADITI et al. (1939 a en b, 1940) en LÉPINE et al. (1944) namen niet alleen proeven met suspensies van elementaire lichaampjes van dermovaccine en neurovaccine afzonderlijk, maar ook met mengsels hiervan. Het aantal M-deeltjes, dat intracerebraal bij het konijn een vaccine-encefalitis veroorzaakte, varieerde van 21 tot 390. Bovendien bleek deze minimale infectiedosis afhankelijk te zijn van het soort proefdier, van de gebruikte stam en van het weefsel, waarop de passage had plaatsgevonden.

Diverse auteurs nemen een verband aan tussen de encefalitogeniteit van een vaccin en de „neuropathogeniteit".

Belgische onderzoekers nu zouden hebben aangetoond, dat men met diverse doses formaline bij een zekere inwerkingsduur en onder een matige verwarming aan een neurotrope stam de encefalitogene eigenschap kon ontnemen, zonder dat het immunogeen vermogen geschaad werd: NÉLIS (1949), NÉLIS en LAFONTAINE (1948 a, b, c, d, 1949, 1950).

Zij konden bepaalde pokstoffen naar willekeur encefalitogeen maken door hiermede intratesticulaire passages te doen. Hierdoor verkregen zij een neurovaccine stam, die na een intratesticulaire of cutane enting een encefalitis gaf, terwijl het neurovaccine LEVADITI dit vrijwel alleen doet na cerebrale toediening. Deze encefalitogene eigenschappen konden zij de zo verkregen neurovaccines weer ontnemen door behandeling met formaline.

NÉLIS en LAFONTAINE gingen er thans toe over de dermovaccines met

---

[1]) Men zie hiervoor de diverse virologische handboeken.

formaline vóór te behandelen. Hierdoor zouden de M-deeltjes onschadelijk worden gemaakt, waarbij de kans op e.p.v. zou verminderen. Met een op deze wijze voorbehandelde pokstof verrichtten zij tezamen met SCHOENAERS vaccinaties bij de mens (1950). Op 415 primovaccinaties werd 77,9 % geslaagde entingen geboekt, met een milde plaatselijke reactie.

Volgens NÉLIS et al. (1952) is het aan te bevelen de moederlymfe, gebruikt vóór de enting van kalveren voor de pokstofbereiding, eveneens voor te behandelen. Van een stam, rijk aan M-deeltjes, gelukte het echter niet al deze deeltjes te elimineren.

Nog zij medegedeeld, dat een behandeling van de pokstof op bovenbeschreven wijze deze niet bevrijdt van alle verontreinigende bacteriën.

Een nadeel van de voorbehandeling is dat de vaccins minder lang houdbaar zijn (NÉLIS en LAFONTAINE 1952 a en b).

LEVADITI (1950 a), die de proeven van de Belgische onderzoekers nadeed, kwam tot de verrassende conclusie, dat de stam van NÉLIS-LAFONTAINE, die intratesticulair ingespoten of cutaan geënt de dood van het konijn veroorzaakt, dit niet deed door een *encefalitis*, doch door een gegeneraliseerde infectie!

Dat formaline in kleine concentraties de M-deeltjes elimineren kan, is een op zichzelf interessant feit, zegt LEVADITI, maar van geen betekenis met betrekking tot het ontstaan van de e.p.v. Tot dezelfde conclusie kwam een Belgische Commissie, die de waarde van de proeven van NÉLIS en LAFONTAINE moest beoordelen (BORDET et al. 1949).

Merkwaardig is, dat in Frankrijk — weliswaar uit geheel andere motieven, maar óók met het doel e.p.v. te voorkomen — G. RAMON de pokstoffen eveneens met zwakkere concentraties formaline voorbehandelt. Hij legt verband tussen virulentie en e.p.v. Deze virulentie kon hij verminderen door formaline te gebruiken. Hij probeert op deze wijze, net zoals hij zijn difterie-anatoxine heeft verkregen, een „anavirus" te produceren, onschadelijk, met volledig behoud van immunogeen vermogen! (G. RAMON et al. 1948 a en b, 1949 a en b).

Met dit „vaccin antivariolique formolé attenué" worden thans in Frankrijk de primovaccinaties op oudere leeftijd gedaan (MERIEUX 1952). J. RAMON (1951) en LELONG en J. RAMON (1952) beschreven de eerste vaccinaties hiermede verricht bij zuigelingen. Volgens de auteurs zouden de algemene en plaatselijke reacties milder zijn dan met het „gewone vaccine". Of „ana-vaccine" inderdaad enig profylactisch effect heeft is ons onbekend.

### 8. *De methodiek van de enting*

In de loop der jaren is de techniek van de vaccinatie zeer veranderd. Oorspronkelijk vaccineerde men met 10 piqûres, 5 op de rechter, 5 op de linker arm; hierbij had men de gewoonte om, wanneer minder dan 5 puisten opkwamen, autorevaccinatie te verrichten. Omstreeks 1900 werd het aantal verminderd, waarna de krasmethode hoe langer hoe meer veld won. Zo deelde de Officier van Gezondheid BARTOLLITI RIJNDERS in 1903 mede

dat hij recruten, in plaats van met 2 maal 4 piqûres, nu met krasjes vaccineerde, met als resultaat minder missers.

Het aantal krasjes werd steeds verminderd, eerst tot drie, toen tot twee; thans wordt inenting met één kras aanbevolen (Engelse rapport, Bull. W.H.O. 1947/1948, SILLEVIS SMITT 1952, e.a.).

In de Engels sprekende landen verving men de kras door de multiple pressure. Ogenschijnlijk hadden al deze veranderingen geen invloed op het optreden van e.p.v.; de complicatie verdween niet. In hoeverre echter de *frequentie* door de één of andere methode wordt beïnvloed, is onbekend.

Bij elke soort inenting tracht men een zo solide mogelijke immuniteit te verkrijgen met de minst mogelijke reactie.

Na het „ontdekken" van de e.p.v. koesterde men de hoop, door het mitigeren van deze reactie ook een vermindering van het aantal gevallen te verkrijgen. Zo werd verband gelegd tussen de hoeveelheid pokstof, de heftigheid van de reactie en het ontstaan van e.p.v. Niet alleen het aantal krasjes werd verminderd, ook hun lengte werd steeds kleiner!

COHEN (1929) beval aan, een „gefractioneerde inenting" uit te voeren. De vaccine, die bijvoorbeeld in één keer in 3 krasjes werd toegediend, moest nu in 3 tempi worden gegeven, telkens met één kras met een week tussenpoos. TERBURGH (1929 b) verwachtte totaal niets van deze methode.

De hoeveelheid kan men ook verminderen door te verdunnen. Het Nederlandse rapport vermeldde echter reeds, dat ook na gebruik van meer dan normaal verdunde lymfe encefalitis optrad.

LITTLE (1951) verrichtte de vaccinatie in tempi, waarbij hij verdunde lymfe inspoot. Zeven dagen na deze subcutane injectie volgde de inspuiting met de onverdunde lymfe. Hij noemde zijn methode de „skeptophylactic smallpoxvaccination".

Dat na een subcutane injectie met pokstof een immuniteit ontstond, wist men reeds zeer lang. CHAUVEAU, geciteerd door SÜPFLE (1909), heeft de inspuitingen reeds in 1877 bij de mens toegepast, na zijn proeven op kalveren en paarden. KNOEPFELMACHER volgde hem in 1906 na (eveneens geciteerd door Süpfle). De reacties zouden zeer mild zijn, evenals na intracutane injectie. Vooral in Oostenrijk en Zwitserland heeft men deze methoden gepropageerd. De lymfe wordt hierbij niet altijd verdund.

Voorstanders van de beide methoden [1]) zijn onder andere LEINER en KUNDRATITZ (1921), TOOMEY en HAUVER (1928), KNOEPFELMACHER (1930), ROBERTS (1932), ROSENBUSCH (1936, 1953), KAISER en HASSMANN (1937), KAISER (1948 a), HAMBURGER (1951), HAMBURGER et al. (1955), YAOI (1956).

In Oostenrijk heeft men zich in ernst afgevraagd of de cutane vaccinatie niet moest worden vervangen door de subcutane (KAISER en REUSS 1952). Een voordeel van deze laatste was onder andere de milde (algemene) reac-

---

[1]) Ingeënt moet worden met bacterievrije entstoffen. Toen men nog niet de beschikking had over ei- en weefselcultuurvaccines kostte de produktie veel moeite. In Spanje gebruikte GALLARDO (l.c.) zijn neurovaccine.

tie, welke voor het lichaam een geringere belasting betekende. Daarnaast en hierdoor had men de hoop, ja de verwachting, dat de encephalitis postvaccinalis zou verdwijnen! Hamburger sprak van de „Methode der Zukunft".

Naarmate men deze wijze van enten meer ging toepassen kwamen er echter steeds meer bezwaren voor de dag. Vaccinia generalisata scheen ongemeen veel voor te komen, terwijl er plaatselijk nogal eens grote infiltraten werden gezien (Türk 1951). Door waarnemingen aan kalveren bleek dat de door de subcutane vaccinatie ontstane immuniteit inferieur was aan die, door de cutane enting veroorzaakt. Zij duurde korter en de titer van de ontwikkelde antistoffen was belangrijk lager (1 op 4 tegen 1 op 64): Berger en Puntigam (1952), Berger (1954 a en b).

Ook bij de mens bleek de immuniteit korter te duren, te oordelen naar het grote percentage primaire reacties, dat optrad na een enkele jaren later verrichte, *cutane* revaccinatie (Lehmus 1948). Om deze immuniteit gelijkwaardig te maken aan die, welke na een cutane enting ontstond, werd geadviseerd de enteling enige weken na de subcutane injectie met „vol virulente pokstof" cutaan „over te vaccineren" (Berger 1954 a).

De hoop en verwachting, dat encephalitis postvaccinalis niet meer — of in een sterk verminderde frequentie — zou optreden, ging bovendien niet in vervulling. De complicatie bleef optreden, waarbij de frequentie gelijk bleef: Berger en Puntigam (1955), Berger (1955).

Reeds in 1953 gaven Kaiser en Reuss toe, dat er eigenlijk geen reden te bedenken was, waarom de encephalitis postvaccinalis niet langer zou optreden na toepassing van de subcutane methode.

Ook na intracutane vaccinaties zijn encefalitisgevallen beschreven, Kollár (1926), Herrlich [1]).

De modernste methode om de pokstof toe te dienen is door de Amerikanen geïntroduceerd: „jet injection" (Elisberg et al. 1956). Hierbij komt de huid niet met een instrument in aanraking, doch wordt een hoeveelheid lymfe in een zeer dunne krachtige straal, die een groot doordringingsvermogen heeft, door de huid heen in het subcutane weefsel gespoten.

Gross (1958) tracht het ontstaan van encefalitis tegen te gaan, door de methode toe te passen van de depot-entstoffen. Pokstof, geadsorbeerd aan aluminiumhydroxyde, wordt subcutaan ingespoten. Het vaccinia virus komt uit het depot langzaam los in kleine hoeveelheden en zou als het ware „ongemerkt immuniseren". Daar echter levend virus vrijkomt, krijgt men dezelfde situatie als bij de subcutane injectie! Succes met betrekking tot het voorkómen van encephalitis postvaccinalis zou dus ook hiervan niet te verwachten zijn.

Alvorens op de volgende te beschrijven methode in te gaan, moeten wij eerst de immunisatie met behulp van geïnactiveerd virus beschrijven.

---

[1]) Mondelinge mededeling.

Reeds JANSON[1]) spoot in 1891 kinderen subcutaan in met door verwarming geïnactiveerde *humane* lymfe. KNOEPFELMACHER gebruikt voor de injectie animale lymfe, tot 70 °C verhit. Kleinere hoeveelheden veroorzaakten een „onzekere" immuniteit, te oordelen naar de reactie, welke later na herinenting met virulente lymfe ontstond; grotere immuniseerden enigszins: er ontstonden versnelde reacties na „revaccinatie".

Met door verwarming geïnactiveerd vacciniavirus werden onder andere door de volgende onderzoekers proeven verricht: SÜPFLE (1909), KNOEPFELMACHER (1915), HIDETARO MURATA (1924), GORDON (1925), BLAND (1932), VERLINDE (1942). De meest gebruikte proefdieren waren konijnen en apen. De resultaten spraken elkaar tegen. Dit kwam niet alleen doordat sommigen met te hoog verhitte lymfen werkten — boven ongeveer 70 °C verliest het vacciniavirus zijn antigene werking — maar ook doordat verschillende hoeveelheden werden ingespoten en verschillende proefdieren werden gebruikt. Bovendien was in vele proeven de gebruikte lymfe niet goed geïnactiveerd. Het staat wel vast, dat door hitte „gedode" pokstof een kortdurende immuniteit van zekere graad kan geven.

Aan de inenting met geïnactiveerde lymfen zouden verschillende voordelen verbonden zijn. Niet alleen zou de vaccinatiereactie te verwaarlozen zijn, doch óók de kans op een encephalitis postvaccinalis. Dit is een veronderstelling, die vrij algemeen aanvaard wordt. Wij hebben hiervoor in de literatuur echter geen bevredigende argumenten kunnen vinden. Blijkbaar legt men verband tussen het ontstaan van de encephalitis postvaccinalis en bepaalde (onbekende) eigenschappen en activiteiten, slechts aan het „levende" virus eigen.

Tegenover de voordelen staat het grote nadeel van de onbetrouwbare, „grillige", kortdurende immuniteit, die opgewekt wordt. Merkwaardig is, zoals HIDETARO MURATA (l.c.) bij zijn dierproeven aantoonde, dat men uit de hoeveelheid neutraliserende antilichamen in het bloedserum, die na de injecties met de geïnactiveerde vaccine aan te tonen zijn, niets kon voorspellen omtrent de heftigheid van de huidreactie, welke optrad, wanneer men de ontstane immuniteit beproefde door met virulente lymfe cutaan „na te enten". Herhaaldelijk ontstonden, bij hoge titers, typische primaire reacties!

Niet alleen hitte wordt en werd voor de inactivering gebruikt, ook chemische middelen, zoals fenol, alcohol en formaline: IWANOFF (1927), KRAUS (1930), BROKMAN et al. (1930), BIGLIERI (1931), BLAND (1932), CRAIGIE (1934), VERLINDE (1942).

De proeven met de door formaline geïnactiveerde vaccines leerden, dat hun antigene werking groter was dan die van de door verwarming geïnactiveerde entstoffen. De opgewekte immuniteit was sterk afhankelijk van

---

[1]) Geciteerd door HIDETARO MURATA.

de dosering. Zo verkregen BROKMAN et al. (1930) bij kinderen een huidimmuniteit door drie subcutane injecties.

PARKER en RIVERS (1936), die met suspensies van door formaline geïnactiveerde elementaire lichaampjes werkten, vonden dat kleine herhaalde doses met betrekking tot de ontwikkeling van een immuniteit effectiever waren, dan grote doses. Zij vonden ook dat, wanneer men een hoge dosis formaline gebruikte, het antigene vermogen werd vernietigd!

L. H. COLLIER et al. (1955) deden proeven met door ultraviolette bestraling geïnactiveerd virus. Bij konijnen konden zij met een hoge dosering (1 ml) antilichamen opwekken. KAPLAN (1960) experimenteerde met door gammastralen geïnactiveerde vaccines.

C. H. ANDREWES (1928) en RHOADS (1931) experimenteerden met virusimmuun serum-mengsels en konden hiermede eveneens een immuniteit verkrijgen.

Wanneer wij de gegevens, uit de verschillende experimenten met de geïnactiveerde vaccines verkregen, overzien, dan kunnen wij concluderen, dat in bepaalde gevallen een immuniteit werd opgewekt. Deze duurde echter in de meeste gevallen kort en wisselde dikwijls in sterkte, met dezelfde methode bij hetzelfde soort proefdier. Voor de bestrijding van de pokken is de vaccinatie door gebruikmaking van geïnactiveerde lymfen dus ongeschikt. Voor de preventie van de e.p.v. echter, zou men van deze geïnactiveerde lymfen misschien wèl gebruik kunnen maken, zoals uit de thans te beschrijven methodiek blijkt. Deze gaat uit van het ervaringsfeit, dat de frequentie na een revaccinatie (1 : 50.000 — 1 : 100.000) veel kleiner is dan na een primovaccinatie (ongeveer 1 op 3000). De vraag is dus of men een primovaccinatie als een revaccinatie kan doen verlopen. Of met andere woorden: hoe kan men bij iemand, op een voor hem ongevaarlijke wijze, een basis-immuniteit verwekken?

Dit kan op twee manieren:

a. Door de inspuiting van geïnactiveerde pokstoffen. De basisimmuniteit wordt op actieve wijze verkregen. Wij herinneren aan onze opmerking, dat men eigenlijk a priori aanneemt, dat deze methode zonder gevaren is [1]), in casu met betrekking tot het ontstaan van e.p.v.
b. Door een inspuiting met vaccinia-gammaglobuline. De basisimmuniteit wordt hierbij op ongevaarlijke wijze, passief verkregen.

Nadat deze basisimmuniteit is verkregen, wordt de „primovaccinatie" op de gewone wijze verricht.

Wij zullen op de onder a. beschreven methode hier nader ingaan; de onder b. genoemde behandelen wij in het hoofdstuk Profylaxe.

---

[1]) Het gebruikte vaccin moet uiteraard gezuiverd zijn van soortvreemde eiwitten om allerlei allergische reacties te vermijden. Ideaal zou zijn een vaccin bestaande uit een suspensie van elementaire lichaampjes.

Voor zover ons bekend was het VERLINDE (1942), die het eerst met deze methode experimenteerde. Hij probeerde bij zijn proefdieren een basisimmuniteit van het centrale zenuwstelsel te verkrijgen, zodat ze na de inenting met actieve neurovaccine géén encefalitis kregen. Hij werkte met op verschillende manieren geïnactiveerde pokstoffen: door hitte, fenol, formaline en alcohol-ether. Hij bereikte slechts bij enkele dieren het door hem gestelde doel, en dan nog meestal, wanneer de „voorimmunisatie" intracerebraal had plaatsgevonden.

HERRLICH (1959 a en c) en zijn medewerkers, onder andere EHRENGUT (1959), verrichtten de vóórimmunisatie met geïnactiveerde vaccine, bereid volgens het procédé dat wordt toegepast bij het Salk-vaccin. De subcutaan ingespoten hoeveelheid bedroeg, al naar gelang de ouderdom van de enteling, 0,3–1 ml. Niet eerder dan 2 weken na de injectie volgde de eigenlijke vaccinatie met virulente lymfe. De resultaten, bij 2200 personen verkregen, waren als volgt (HERRLICH 1959 c): in 15 % van de gevallen volgde lokaal een primaire reactie; 70 % reageerde met een vaccinoïd, de rest met een immuniteitsreactie. De meesten kregen geen koorts, doch in sommige gevallen was deze hoog en was er een algemene reactie. De op deze wijze opgewekte basisimmuniteit was dus niet constant, hetgeen niet anders is dan een bevestiging van de resultaten van vroegere experimenten. Ook HERRLICH deed de waarneming, bij de met geïnactiveerd virus voorbehandelde *mens*, dat een hierdoor ontstane hoge titer (hemagglutinatieremmende) antistoffen na de enting met virulent vaccine zeer wel gepaard kon gaan met een primaire reactie.

In verband met het feit, dat nog steeds enkele entelingen met een primaire reactie reageren, zal men de gebruikelijke profylactische maatregelen voor allen, althans in de eerste dagen p.v., dienen te handhaven. De voordelen van de methode zijn duidelijk. Een nadeel is, dat de vaccinatie in tempi moet worden uitgevoerd en de immuniteit eerst na een langere tijd wordt bereikt dan na de gebruikelijke wijze van inenten. Ten tijde van een epidemie zal zij daarom niet kunnen worden toegepast.

Hoe lang de volgens Herrlich's methode opgewekte immuniteit duurt, is ook onbekend. Theoretisch zou zij minstens even lang moeten zijn als na de gebruikelijke methode. De ervaren vaccinateur weet echter maar al te goed, dat wat bij de pokkeninenting theoretisch te verwachten is, in de praktijk zeer dikwijls niet klopt.

Ook BEUNDERS et al. (1960) verrichtten experimentele primovaccinaties met de methodiek van de actieve voorimmunisatie. Zij spoten het door hen gebruikte geformaliniseerde ongezuiverde vaccin echter intracutaan in. Na enting van deze geformaliniseerde pokstof op het chorio-allantoisvlies, gelukte het niet pokvorming te krijgen. Na neutralisatie van de formaline en toevoeging van een 10 % histidine-oplossing trad deze pokvorming echter wel op. De mogelijkheid bestaat, dat het antigene vermogen van het in de huid ingespoten vaccin moet worden toegeschreven aan nog aanwezig zijnde actieve deeltjes, dan wel aan reactivering van het virus.

Wanneer men aanneemt, dat encephalitis postvaccinalis slechts kan ontstaan door „werkzaamheid" van een actief virus, zal men dus rekening moeten houden met de mogelijkheid, dat ook met de methodiek van de voorimmunisatie door middel van geformaliniseerde vaccines, men de complicatie toch nog ziet optreden.

Of inderdaad de frequentie van de encephalitis postvaccinalis wordt verlaagd zal dus empirisch moeten worden uitgemaakt.

GISPEN [1]) en BRANS [2]) verrichten experimenten met geïnactiveerde suspensies van elementaire lichaampjes. Om allergische reacties te vermijden wordt getracht deze suspensies te zuiveren.
GISPEN gaat uit van vacciniavirus gekweekt op het chorio-allantoisvlies van het bebroede vogelei, BRANS gebruikt vacciniavirus gekweekt op getrypsiniseerde cellen van kippen-embryonen of getrypsiniseerde cellen van kalvernieren.

Er is nooit aangetoond, dat de plaats van inenting een invloed uitoefent op het ontstaan van encephalitis postvaccinalis.

---

[1]) Geciteerd door BRANS, L. M., in „Verslagen en mededelingen betreffende de Volksgezondheid" van februari 1959.
[2]) „Verslagen en mededelingen betreffende de Volksgezondheid" van november 1960.

# HOOFDSTUK IV

## AETIOLOGIE EN PATHOGENESE

*Het begrijpen is mij te wonderbaar, te verheven, ik kan er niet bij.*
*Ps. 139 vs 6. Nieuwe vertaling.*

Er bestaat een opmerkelijk contrast tussen onze kennis van de ontstekingen, gelokaliseerd in de grijze stof der hersenen (polio-encefalitiden), en die van de witte stof, de leuko-encefalitiden, tot welke groep de encephalitis postvaccinalis behoort.

Door de vooruitgang in de virologie werden in de laatste jaren vele nieuwe virussen ontdekt, welke voor de aandoeningen van de grijze stof verantwoordelijk konden worden gesteld en een aetiologische indeling mogelijk maakten. Hiermede vergeleken zijn de resultaten, bij de leuko-encefalitiden verkregen, pover. De indeling ervan en het inzicht in het ziekteproces berusten op klinische en morfologische criteria, criteria die zeer aanvechtbaar zijn.

Wij beginnen met vast te stellen, dat aan een causaal verband tussen de vaccinatie en de daarop volgende encefalitis niet meer getwijfeld wordt. Uiteraard bestaat altijd de mogelijkheid, dat in bijzondere gevallen van een coïncidentie van de inenting met een andere vorm van encefalitis sprake is. Wij hebben dit in de voorafgaande bladzijden behandeld (zie blz. 202 e.v.); in dit hoofdstuk zullen wij verschillende malen naar het vorige moeten verwijzen. Bij het epidemiologische onderzoek toch zijn verschillende waarnemingen en factoren naar voren gekomen en besproken, die in verband staan met de aetiologie en pathogenese van het ziektebeeld, waarover drie opvattingen bestaan:

A. de oorzaak van encephalitis postvaccinalis is gelegen in het vaccin zelf;
B. door de vaccinatie wordt een in het lichaam latent aanwezig virus geactiveerd, dat de encefalitis verwekt;
C. de aandoening is het gevolg van een stoornis in de immuniteitsvorming, die een abnormale antigeen-antistofreactie veroorzaakt, welke op haar beurt ontsteking ten gevolge heeft.

Bij de meeste besprekingen over de aetio-pathogenese van de encephalitis postvaccinalis worden de argumenten, welke vóór of tegen bepaalde opvattingen kunnen gelden, zorgvuldig opgesomd en besproken. Men komt dan tot de conclusie, dat deze argumenten zowel ten gunste van de éne als van een andere theorie kunnen worden aangevoerd!

Wij zullen een dergelijke opsomming niet geven en mogen hiervoor verwijzen naar de uitgebreide monografie over encephalitis postvaccinalis

van Drogendijk (1939), doch ons beperken tot die argumenten, waarop door de nieuwere onderzoekingen en vondsten een andere licht is geworpen.

## Vaccinevirus-theorie

De opvatting, dat de het vaccin contaminerende bacteriën, schimmels of virussen, de oorzaken zouden zijn, is naar de historie verwezen (zie blz. 220 e.v.). Het enige bestanddeel van de lymfe, dat thans nog als agens in aanmerking komt, is het vacciniavirus. De encephalitis postvaccinalis ontstaat volgens deze opvatting door de directe inwerking van het virus op het hersenweefsel: vaccinevirus-theorie.

In het vorige hoofdstuk hebben wij gesproken over verschillende eigenschappen van het vacciniavirus. Deze spelen in de discussie over de vaccinevirus-theorie een rol.

1. Tegen de theorie wordt dikwijls aangevoerd, dat de encephalitis postvaccinalis als een niet-besmettelijke nieuwe ziekte in de jaren twintig in verschillende landen in West-Europa vrijwel gelijktijdig optrad. Omstreeks dezelfde tijd zou dus in diverse koepokinrichtingen in de verschillende vacciniavirusstammen een verandering moeten zijn opgetreden, die encephalitis postvaccinalis veroorzaakte. Een dergelijk gebeuren moet uiterst onwaarschijnlijk worden geacht.
Hiertegen voeren de voorstanders aan, dat de encephalitis postvaccinalis een „oude ziekte" is, vroeger reeds beschreven, doch vaak om allerlei redenen niet herkend. Het plotseling veelvuldig voorkomen omstreeks 1920 zou slechts schijnbaar zijn. Door de voorafgaande epidemie van de encephalitis lethargica zou men attent zijn geworden op het ziektebeeld van een encefalitis. Wij zetten dit reeds uiteen op blz. 76 en herinneren eraan, dat Luksch, die de eerste gevallen beschreef, deze eerst aanzag voor gevallen van de encefalitis van Von Economo.
Volgens Ernst de Vries (1960) echter is de histologisch meest voorkomende vorm van encephalitis postvaccinalis — bij personen boven de 2 jaar — de microglia-encefalitis (zie blz. 76), vóór 1923 nog niet beschreven. Dus. . . . . zou de encephalitis postvaccinalis tóch een nieuw ziektebeeld zijn en zou het bovengenoemde bezwaar meer waarde krijgen. Onder punt 2 zal men echter zien, dat deze opvatting van De Vries juist een steun voor de vacciniavirus-theorie kan betekenen!

2. Als tweede argument tegen de vaccinevirus-theorie wordt aangevoerd, dat het virus slechts zelden uit de liquor of de hersenen is geïsoleerd. En voorzover dit gelukt is moest, voor wat betreft de hersenen, altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid, dat het zich niet in het hersenweefsel bevond, doch in de bloedbaan. Bovendien is een positieve vondst op zichzelf niet voldoende om een oorzakelijk verband aan te nemen met de histologische afwijkingen. Men is er ook immers nooit in

geslaagd bij proefdieren met het virus een op de menselijke encephalitis postvaccinalis gelijkende aandoening te verwekken!

Tegen deze argumenten kan men de volgende stellen. Uit de liquor van personen, bij wie de vaccinatiereactie normaal verliep, is nooit vaccinia geïsoleerd. Dit is wèl gelukt bij complicaties zoals de encephalitis postvaccinalis; dit wijst dus op de grote betekenis van het virus voor het ontstaan van het proces. Wij vermeldden dit op bladzijde 237. Aan de namen van hen, die positieve vondsten uit de liquor deden, moeten wij hier nog die van het echtpaar HERZBERG–KREMMER (1930 a en b) toevoegen. Dat er weinig positieve vondsten uit de hersenen zijn gedaan, kan men toeschrijven aan de eigenschap van het weefsel, de smetstof „op te ruimen". Dit gebeurt sneller dan het teruggaan van de histologische veranderingen, zodat het resultaat hiervan is dat men de ontsteking vindt, zonder de verwekker te kunnen aantonen: neuro-infections mortelles autostérilisables (LEVADITI). Verder hebben wij ons afgevraagd of er *inderdaad* zo weinig positieve vondsten zijn gedaan! Wanneer bijvoorbeeld GILDEMEISTER (1929) mededeelt, dat TURNBULL en MCINTOSH (1926) in 2 van 5 gevallen het virus in hersenmateriaal konden aantonen, is dit niet juist! De Engelse auteurs delen mede, dat ze in die 2 gevallen, waarbij het onderzoek speciaal gericht was op het aantonen van vacciniavirus, ook een positief resultaat hadden. En dat in de tijd, waarin men nog niet beschikte over antibiotica of over de ei- en weefselkweek! Het Nederlandse rapport beschrijft 2 positieve vondsten uit 8 cerebra.

SIEGERT (1957 a en b) is van mening, dat men in het algemeen te weinig moeite doet om het virus aan te tonen. Zo moet men onder andere het materiaal zo spoedig mogelijk post mortem afnemen en bewerken. Het gelukte hem 5 maal uit de hersenen van 16 histopathologisch bevestigde gevallen een isolatie te verrichten. Bij 3 van deze vijf „was het bloed negatief", zodat het virus wel in het hersenweefsel zèlf gelokaliseerd moest zijn geweest. Bij 7 patiënten, na de vaccinatie aan een andere oorzaak dan encefalitis overleden — bijvoorbeeld aan een longaandoening — vielen de kweken negatief uit.

Ook voor PUNTIGAM et al. (1951, 1952) is het aantonen van het vaccinevirus een kwestie van verfijnde techniek. Zij werkten met het elektronenmicroscoop, met behulp waarvan zij vormsels in de liquor van encephalitis postvaccinalis-patiënten konden aantonen, die zij voor elementaire lichaampjes aanzagen. Zeer kleine hoeveelheden virus zou men met deze methode kunnen aantonen.

Volgens SIEGERT kan het aanwezig zijn van het vacciniavirus in liquor en hersenen wijzen op een secundaire haard (= groei) in cerebro. Hij wijst erop, dat bij encephalitis postvaccinalis herhaaldelijk vacciniavirus in het bloed is aangetoond op tijdstippen waarop de normale viremie reeds afgelopen is, zowel als de plaatselijke huidreactie! Het virus zou dan afkomstig kunnen zijn uit deze secundaire haard in de hersenen.

STATE DRAGANESCO et al. (1948) meenden in de hersenen van een aan e.p.v.

gestorven kind intracellulaire insluitlichaampjes te hebben aangetoond, die ze het „equivalent" achtten van de lichaampjes van GUARNIERI. Bij één van twee konijnen, die zij intracerebraal met het hersenmateriaal inspoten — de konijnen toonden overigens geen ziekteverschijnselen —, zagen zij in de ammonshoorn dezelfde soort lichaampjes. De vaccine-infectie van het cerebrum zou hiermee ad oculos zijn gedemonstreerd!

ERNST DE VRIES (1954) vond in 7 cerebra van aan encephalitis postvaccinalis overledenen vormsels, die als insluitlichaampjes imponeerden. Nader onderzoek bracht aan het licht, dat het produkten waren, welke waren ontstaan bij abnormale kerndelingen. Hij vond dergelijke vormsels onder andere ook in de hersenen van een patiënt met typhus abdominalis. Het is niet onmogelijk, dat zij moeten worden gelijkgesteld met de lichaampjes, door STATE DRAGANESCO en zijn medewerkers gezien.

MORITSCH (1956) vond bij zijn proeven met cowpoxvirus en vaccinia op muizen, dat beide virussoorten zich bij intracerebrale inspuiting in de hersenen vermeerderden. In het geval van het cowpoxvirus zag hij de hiervoor typische intracellulaire insluitlichaampjes in de cellen van de plexus chorioideus en het ependym, waar dus blijkbaar deze vermeerdering plaatsvond. De begeleidende ontsteking greep dikwijls op het subependymale weefsel over. In het geval van het vacciniavirus kon hij geen insluitlichaampjes aantonen — opgemerkt wordt, dat zelfs na intracerebrale inspuiting van neurovaccine deze niet worden gevonden — echter wèl degeneratie van de epitheelcellen van de plexus en de subependymale ontsteking. Op deze afwijkingen legt MORITSCH de nadruk.

WEISSE et al. (1953) zouden de aandacht gevestigd hebben op een ependymitis bij de 16 door hen histologisch onderzochte gevallen.

MORITSCH citeert dan BOUMAN en BOK, SCHÜRMANN en SPIELMEYER, die ook subependymale veranderingen hebben beschreven.

ECKSTEIN (1932) vond bij enkele apen, die hij intra-tracheaal en -pulmonaal met vaccinia besmette, afwijkingen in de plexus chorioideus en subependymale gliacelproliferatie.

Wij merken op, dat ERNST DE VRIES (1960) de marginale gliosis één van de hoofdkenmerken acht van de microglia-encefalitis (aanwezig in 20 van de 23 gevallen). De subependymale gliosis vond hij in deze gevallen 9 keer. Over veranderingen in de plexus chorioideus spreekt hij niet. Zoals later zal blijken legt DE VRIES een bijzonder verband tussen de infectie van pokkenvirussen en de complicerende encefalitis. MORITSCH nu suggereert, dat de bovengenoemde veranderingen, in analogie met die bij de infectie van cowpoxvirus, te maken hebben met de vermeerdering van het vacciniavirus. Zodoende geeft hij de voorstanders van de vaccinevirus-theorie een nieuw argument in handen.

Nog dient te worden opgemerkt, dat voorzover er een virus uit hersenmateriaal van een geval van encephalitis postvaccinalis is gekweekt, dit altijd vacciniavirus is geweest.

Het is nog nooit gelukt in experimenten uitsluitend met vacciniavirus

bij proefdieren het beeld van een postvaccinale encefalitis op te wekken. Talloos zijn deze experimenten geweest. Op allerlei manieren werd het vacciniavirus ingebracht: cutaan, intra- of subcutaan, intracerebraal, subduraal of in de cysternen, intra-arterieel, intra-tracheaal en -pulmonaal. Verschillende kunstgrepen werden toegepast om de hersenen „gevoeliger" te maken. Om een indruk te geven, welke rigoureuze methoden men gebruikte, mogen enkele voorbeelden volgen.

Eckstein en Sarvan (1930) gaven hun apen grote hoeveelheden alcohol, lieten de dieren hongeren of verrichtten miltexstirpatie. Berger (1929) narcotiseerde zijn proefdieren met chloroform. Heel gewoon was het inspuiten van steriele bouillon of trypaanblauw in de hersenen. Siegert (1952) en Moritsch (1957 a) pasten cardiazolshock toe om de hersenen te „sensibiliseren". Herrlich (1954 b) gebruikte voor dit doel röntgenbestraling en inspuitingen van een colitoxine. Algemeen in gebruik is de „voorbehandeling" met ACTH of cortison. Ten slotte voerde Moritsch (1957 a) iets nieuws in: elektroshock.

Het resultaat was steeds teleurstellend. Er werden wel meningo-encefalitiden verwekt, echter histologisch zeer verschillend van de encephalitis postvaccinalis bij de mens. „Blijkbaar", zeggen de aanhangers van de vaccinevirus-theorie dan, ter verklaring van al deze mislukkingen, „waren dan toch nog niet alle voorwaarden vervuld, benodigd voor het succes!"

Wij merken op, dat weliswaar alle pogingen om het volledige histologische beeld van de menselijke encephalitis postvaccinalis te verkrijgen mislukt zijn, doch dat het wèl gelukt is om één van de belangrijke kenmerken ervan, de demyelinisatie, bij proefdieren te verwekken. Er zijn namelijk aanwijzingen, dat men deze demyelinisatie zou kunnen toeschrijven aan de activiteiten van het vacciniavirus zelf. Zo verkreeg Verlinde (1951) bij een tegen rundereiwit gesensibiliseerd konijn, na één intracerebrale injectie met kalverlymfe gevolgd door twee intramusculaire injecties hiermede, zeer duidelijke demyelinisaties, die echter niet geleken op die bij de encephalitis postvaccinalis. Uit latere proeven bleek (Verlinde et al. 1953) dat er in een gezuiverde suspensie van vaccinialichaampjes een enzym — het fosfatase — voorkwam, dat intracerebraal ingespoten demyelinisaties bleek te kunnen verwekken. Deze vondst suggereert een zekere aetiologische betekenis van het vacciniavirus. Tot deze conclusie komt ook Ernst de Vries (1960) naar aanleiding van zijn vergelijkend histopathologisch onderzoek van de encefalitiden, voorkomend als complicatie na — en tijdens — de akute exanthemen en andere infectieziekten. Uit deze encefalitiden licht De Vries er één uit, gekenmerkt door een typisch monomorf beeld, door hem microglia-encefalitis genoemd, welke hij als een nosologische eenheid beschouwt.

Het resultaat van het onderzoek van De Vries kunnen wij als volgt samenvatten:

a. De meest voorkomende vorm van cerebrale complicatie na infectieziekten (afgezien van die, welke door pokkenvirussen worden veroorzaakt),

is de toxisch-infectieuze reactie. Sporadisch, het meest nog na mazelen, wordt microglia-encefalitis gezien.

b. Bij de infectie met één der pokkenvira is het juist andersom. De meest voorkomende cerebrale complicatie is hier de microglia-encefalitis. Opmerkelijk is, dat deze vorm in frequentie toeneemt, naarmate de ernst der infectie afneemt. Zij wordt dus het meest gezien na vaccinia-infectie. Zij komt niet — of vrijwel niet — voor bij variola vera, waarbij de toxisch-infectieuze reacties als complicatie overheersen.
Bij alastrim, variolois en de cowpox-infectie [1]) krijgt de microglia-encefalitis de overhand.

Deze vorm van encefalitis moet worden beschouwd als een typische reactie van het centrale zenuwstelsel op een zeer speciale constellatie van oorzakelijke factoren (zij komt bijvoorbeeld niet voor bij kinderen onder de twee jaar). Het is duidelijk, dat in verband met de onder a en b genoemde gegevens, het vacciniavirus in deze constellatie een bijzondere rol speelt.

Wij zouden niet volledig zijn, wanneer wij hier niet de opvatting van Van Bouwdijk Bastiaanse over de vaccinevirus-theorie vermeldden. Een opvatting, die hij voor het eerst verkondigde op een vergadering van de Amsterdamse Neurologen Vereniging op 10 oktober 1940 [2]) en die wij nader uitgewerkt vonden in zijn nagelaten papieren.

Van Bouwdijk Bastiaanse trok een parallel tussen, enerzijds, de verschillen van de huidreacties na primo- en na revaccinatie en anderzijds de verschillen in histologische verschijnselen, die in de hersenen — evenals de huid een derivaat van het ectoderm — optreden bij encefalitis na een eerste dan wel een hèrinenting.

Op een eerste vaccinatie reageert de huid uniform. Ent men met een kras dan ontstaat over de gehele lengte hiervan bij goede vaccinatietechniek de vesikel, welke men als halfcilindervormig kan beschouwen. Bij de revaccinatie ontstaan beelden, die in hun beloop (zij ontstaan en verdwijnen sneller) en vorm verschillen van die van de primovaccinatie. Ent men met een goede scratch-techniek in, dan behoeven niet over de gehele lengte papels of vesikels te ontstaan. Deze kunnen zich plaatselijk ontwikkelen, waarbij dus de rest van de kras géén reactie vertoont. Dit verschijnsel is een teken van plaatselijk bestaande verschillen in weefselimmuniteit van de huid. Er zijn plaatsen met géén reactie en plaatsen met veranderde en sneller optredende en verlopende reacties: allergie (sensibilisatie) volgens de conceptie van Von Pirquet. De primovaccinatie heeft zowel een allergie als een immuniteit gegeven.

Bij de encefalitis na primovaccinatie, waarbij geen immuniteit van de hersenen bestaat, ontstaan er haarden, perivasculair langs de gehele leng-

---

[1]) In ons land is een encefalo-myelitis na cowpox-infectie beschreven door J. Th. R. Schreuder, Th. G. van Rijssel en J. D. Verlinde in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (1950), **94**, 2603.

[2]) Zie Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (1941), **85**, 925.

te van een vat; deze zijn cilindervormig. De beelden van dergelijke encefalitiden zijn zeer monomorf (men vergelijke Ernst de Vries 1960).

Bij de encefalitis na revaccinatie, waarbij men een zekere immuniteit van het hersenweefsel kan verwachten, zijn ze echter multiform (Van Bouwdijk Bastiaanse 1955). De haarden zijn niet cilindervormig, strekken zich niet langs de gehele lengte van een vat uit. Er worden ook andere histologische veranderingen dan die na primovaccinatie aangetroffen. Dit alles is het gevolg van plaatselijke verschillen in immuniteit van het hersenweefsel. De reactie is veranderd als gevolg van de allergie volgens de conceptie van Von Pirquet. De reacties beginnen sneller dan die na primovaccinatie, hetgeen tot uiting komt in de kortere incubatietijd! Het verschil in pathogenese kan het verschil in kliniek verklaren. Naarmate de huid aan immuniteit verliest, naar die mate gaat de reactie na revaccinatie op die na primovaccinatie gelijken. (Wij spraken op bladzijde 67 van administratieve en biologische revaccinaties.) Ditzelfde nu zien wij in cerebro. Wanneer de gerevaccineerde met een volontwikkelde pokpuist reageert, vindt men bij een eventueel complicerende encefalitis de beelden, zoals die na primovaccinatie optreden (vergelijk Ernst de Vries 1960).

Van Bouwdijk Bastiaanse trekt dan ook de conclusie, dat het vaccinevirus zèlf door inwerking op het hersenweefsel de aandoening geeft. Het heeft dit kunnen doen doordat het door een onvoldoende immuniteit van het weefsel niet onwerkzaam werd gemaakt. De nog bestaande allergie verandert dan de reactie (= het histologische beeld).

Het „vermogen om in te werken" kan samenhangen met de individuele eigenschappen van het virus: stam- en oogstverschillen. Van Bouwdijk Bastiaanse wijst er in dit verband op, dat alle pokkenlymfen, welke bij de door hem waargenomen gevallen van postrevaccinale encefalopathie waren gebruikt, verschillende gevallen van encefalitis hadden „gegeven". Wij hebben dit nagezocht en vonden in het Nederlandse Encefalitis-rapport de gegevens, die wij in tabel 50 hebben verwerkt, op blz. 258.

Wij weten niet of al deze gevallen na revaccinatie behoren tot die door Van Bouwdijk Bastiaanse bedoeld, maar bovenstaande gegevens bevestigen zijn waarneming.

Uiteraard is het al of niet ontstaan van de complicatie mede afhankelijk van de individuele factoren van de enteling.

In verband met deze opvatting van Van Bouwdijk Bastiaanse vermelden wij nog een publikatie van Puntigam en Daimer (1950). Bij een naonderzoek van 32 patiënten bleken 15 van hen in de tussentijd één of zelfs tweemaal te zijn gerevaccineerd, zonder opnieuw een encefalitis te hebben gekregen.

In deze gevallen bestond er ongetwijfeld een allergie, een sensibilisatie ten opzichte van vacciniavirus. Dit kreeg als allergeen echter geen kans, daar het door een nog solide immuniteit onwerkzaam werd gemaakt. De opvatting van de twee auteurs komt in grote trekken met die van Van Bouwdijk Bastiaanse overeen.

TABEL 50.

*Het optreden van encefalitis na het gebruik van verschillende pokkenlymfen*

TABLE 50.

*The occurrence of encephalitis after the use of various smallpox lymphs*

| Pokstofnummer<br>Batch number | Encefalitis na revaccinatie<br>Encephalitis after revaccination | Encefalitis na primovaccinatie<br>Encephalitis after primary vaccination | Encefalitis na administratieve revaccinatie<br>Encephalitis after „administrative" revaccination |
|---|---|---|---|
| Leiden | | | |
| Kalf 52 Calf 52 | 2 | – | – |
| Rotterdam 1/1928 | 1 | 1 | – |
| Amsterdam 38/1925 | 1 | 4 | – |
| „ 5/1927 | 1 | 3 | – |
| „ 7/1927 | 1 | 5 | 1 |
| „ 7/1929 | 2 | 5 | 1 |
| „ 12/1929 | 1 | – | – |
| „ 14/1929 | 2 | 1 | – |
| Rotterdam XIX A/1929 | 1 | 1 | 1 |

3. De vaccinevirus-theorie kan op plausibele wijze verklaren, waarom er zo'n groot verschil bestaat in frequentie tussen de encefalitis na primovaccinatie en die na revaccinatie. Dit wordt veroorzaakt door de na de eerste inenting zich ontwikkeld hebbende immuniteit, die boven ter sprake is gekomen.

4. Het gelijktijdig of kort na elkaar voorkomen van encephalitis postvaccinalis in een bepaald gebied (dorp, landstreek, de zogenaamde groepsvorming) is altijd als argument gebruikt tegen de vaccinevirustheorie en vóór de activeringshypothese. Wij hebben het verschijnsel in zijn oorsprong trachten te analyseren (bladzijde 179 e.v.) en wij komen dan tot de conclusie, dat verschillende gevallen van deze groepsvorming ook met de vaccinevirustheorie gemakkelijk zouden kunnen worden verklaard. Men zie bijvoorbeeld in tabel 46 de cursief aangegeven vaccins.

Wanneer wij uit het boven besprokene een conclusie zouden willen trekken, dan kan naar onze mening niet meer worden gezegd, dan dat de mogelijkheid bestaat dat het vacciniavirus — of een of meer van zijn componenten — zelf een actieve rol speelt bij het ontstaan van de encephalitis postvaccinalis.

## Activeringstheorie

De aanhangers van deze hypothese zijn van mening, dat onder invloed van de enting een latent aanwezig virus „geactiveerd" wordt, zodat het

zijn, tot nu toe in bedwang gehouden, neurotrope activiteiten kan ontplooien met als gevolg de encefalitis.

In wezen zouden wij dus te maken hebben met een commensale infectie (VAN LOGHEM, 1917 a en b, 1929, 1956): de inenting verzwakt de weerstand, tengevolge waarvan het virus zijn werking kan ontplooien. Dit gebeurt des te eerder, wanneer het bovendien in aanvalskracht is toegenomen.

De activeringshypothese werd het eerst verdedigd door Nederlandse onderzoekers: „L'hypothèse la plus conforme aux faits que nous avons observés, est celle du réveil d'une affection névralgique de nature encéphalitique, préexistante à l'état latent au cours des épidémies d'encéphalite, réveil provoqué par la vaccination antivariolique" (VAN BOUWDIJK BASTIAANSE, TERBURGH, BIJL en LEVADITI, 1925).

Wij zullen de feiten en gegevens bespreken, aan welke deze hypothese haar bestaansrecht ontleent. Bij de bespreking hiervan betrachten wij dezelfde volgorde als bij de bespreking van de vacciniavirus-theorie.

1. Op welke wijze verklaart deze hypothese het vrijwel gelijktijdig optreden in diverse landen van West-Europa van de nieuwe ziekte, de encephalitis postvaccinalis? Dit doet zij door te veronderstellen, dat het commensale virus in de eerste twee decennia van deze eeuw in aanvalskracht zou zijn toegenomen, waardoor het op een gegeven moment in staat was door de barrière van het, door de vaccinatie verzwakte, lichaam te breken. De ziekte begon toen dus meer frequent op te treden, waardoor zij als nieuw imponeerde. Een analogon zou men vinden in de in de winter van 1916–1917 door VON ECONOMO voor het eerst nauwkeurig beschreven encephalitis lethargica. Ook van deze aandoening neemt men aan, dat een vóór 1917 weinig aanvalskrachtig virus in virulentie toenam.

De bovengenoemde zienswijze verklaart, dat encephalitis postvaccinalis op kon treden met pokstoffen van allerlei herkomst — ook uit landen, waar de complicatie weinig of niet gezien werd — en verschillende virulentie. Zij verklaart tevens de, dikwijls tijdelijke, plaatselijke regionale en landelijke verschillen. Het commensale virus behoeft niet overal en altijd aanwezig te zijn. Wij zagen, toen wij de zogenaamde plaatselijke factor bespraken, dat wij vele — dus *niet* alle — van dergelijke als voorbeeld genoemde verschillen ook op andere wijze konden verklaren.

Nog een woord over de leeftijdsdispositie. De goed beschermde zuigeling heeft nog weinig contact met de buitenwereld, dus niet veel kans om met het commensale virus besmet te worden. Dit contact — en daardoor ook de kans — neemt toe, naarmate het kind ouder wordt. Hiermede zou het verschijnsel, dat men de leeftijdsdispositie noemt, kunnen samenhangen. Wij memoreren nog in dit verband, dat het ons nauwelijks is gelukt het verschijnsel van groep- of haardvorming bij zuigelingen aan te tonen! Dit zou dus ook kunnen samenhangen met de kleine kans op besmetting van deze leeftijdsgroep.

2. Het aantonen van het virus.

In het begin heeft men het herpesvirus, de virussen van de encephalitis lethargica en van de poliomyelitis als de geactiveerde commensalen aangezien. Deze opvattingen hebben zich niet gehandhaafd.
De resultaten van de pogingen om het commensale virus uit hersenen of liquor te isoleren zijn nog teleurstellender dan die met betrekking tot het vaccinevirus. En ook hier geldt, dat positieve vondsten nog niets zeggen omtrent een oorzakelijk verband.

Ten behoeve van de onderzoekingen van de Adviescommissie T.N.O. inzake onderzoek naar de oorzaken van de encephalitis postvaccinalis werd aan de behandelende geneesheren van encephalitis postvaccinalis-patiënten verzocht, voor virologisch-serologisch onderzoek als materiaal op te sturen: liquor, feces, een keelwat, onstolbaar gemaakt bloed en serum; dit laatste minstens tweemaal met een tussenpoos van 14 dagen. Verschillende malen werd het materiaal door ons zelf afgenomen en onmiddellijk naar één van de volgende drie laboratoria gebracht: de afdeling Medische Microbiologie van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden, het Laboratorium voor de gezondheidsleer te Amsterdam en het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht (Bilthoven). Voor wat betreft de liquor hadden wij bij de afsluiting van het onderzoek de volgende methode ontwikkeld. De geneesheer werd verzocht om, als hij nog een lumbaalpunctie had voorgenomen, hiermede te wachten tot wij zelf aanwezig waren. Wij brachten dan twee rekjes met buisjes met cultures van twee verschillende celsoorten mede. Eén rek werd direct beënt met de uit de naald druppelende liquor, het andere diende voor controle. In principe werd het materiaal geënt op volwassen en baby-muizen, het chorio-allantoisvlies en in de weefselkweek. Gewoonlijk werd het serumpaar alleen voor een gericht onderzoek gebruikt, dat wil zeggen serologische reacties werden alléén gedaan met een uit het materiaal geïsoleerd virus, dan wel met het virus van een infectieziekte, welke in de omgeving van de patiënt voorkwam. Later werden ook als routine complementbindingsreacties verricht onder andere tegen bof, herpes, lymfocytaire meningitis en de adenovirusgroep. Indien na een sterfgeval autopsie kon plaatsvinden werden behalve hersenen en eventueel ruggemerg ook hart, longen, milt, lever, pancreas, stukjes darm en hun inhoud onderzocht. Nog zij medegedeeld, dat erop aangedrongen werd het materiaal zo spoedig mogelijk af te nemen. Voor keelwat, bloed en feces gebeurde dit meestal binnen de eerste drie ziektedagen. Het verzamelen van de liquor kostte méér moeite. De liquor, welke verkregen was bij de eerste lumbaalpunctie, diende meestal voor het eigen laboratoriumonderzoek ter vaststelling van de diagnose en voor de bacteriologische kweek. Met de tweede lumbaalpunctie wachtte men meestal een paar dagen, indien zij nog verricht werd!

Het hierna volgende overzicht geeft aan hoeveel maal bepaalde materialen werden onderzocht. Deze werden in twee groepen verdeeld: groep a afkomstig van personen onder de 2 jaar en groep b afkomstig van personen ouder dan 2 jaar.

| | |
|---|---|
| 1. *Hersenen* | groep a: 5 × |
| | groep b: 4 × |
| 2. *Ruggemerg* | groep a: 1 × |
| | groep b: 2 × |
| 3. *Liquor* | groep a: 9 × |
| | groep b: 20 × |
| 4. *Keelwat* | groep a: 5 × |
| | groep b: 24 × |
| 5. *Feces* | groep a: 11 × |
| | groep b: 31 × |
| 6. *Bloed* | groep a: 6 × |
| | groep b: 30 × |
| 7. *Hart, longen, enz.* | groep a: 4 × |
| | groep b: 2 × |

Ons motief om een leeftijdsverdeling te maken was het volgende. Het materiaal van de kinderen onder de 2 jaar is enkele dagen post vaccinationem eerder afgenomen dan dat van de oudere leeftijdsgroep — dit in verband met de kortere incubatietijd — zodat bij onderzoek hiervan de kans op het isoleren van vacciniavirus het grootst was.

Het materiaal is afkomstig van patiënten, van wie de cerebrale aandoening in verband werd gebracht met de vaccinatie. Alle hersenen, welke virologisch werden onderzocht, werden ook histopathologisch nagekeken. In groep 1a werden 5 × de verschijnselen gevonden van een toxisch-infectieuze encefalopathie. In groep 1b waren de histopathologische veranderingen tweemaal die van een typische microglia-encefalitis, en respectievelijk die van een toxische en van een hemorragische encefalopathie. In de twee laatste gevallen was het materiaal afkomstig van 2 volwassen mannen, die respectievelijk 10 en 12 dagen na de primovaccinatie dood in bed werden aangetroffen. Behalve genoemde hersenveranderingen werd bij hen een uitgebreide acute myocarditis gevonden, welke hoogstwaarschijnlijk de doodsoorzaak was.

Wat de resultaten betreft het volgende:

| | | |
|---|---|---|
| 1. *Hersenen:* | groep a. | Eenmaal werd *poliomyelitisvirus type I* geïsoleerd. Het materiaal was afkomstig van het 11 maanden oude jongetje wiens ziektegeschiedenis wij op bladzijde 205 gaven. [1]) |
| | groep b. | resultaat negatief. |
| 2. *Ruggemerg:* | | resultaat negatief. |
| 3. *Liquor:* | | resultaat negatief. |

[1]) Dit geval werd door de Kleine Encefalitis Commissie echter niet als een postvaccinale encefalitis beschouwd.

4. *Keelwat:* groep a. Eénmaal werd een EMC (encephalomyocarditis)-virusstam geïsoleerd, die ook in de feces werd aangetroffen, en waartegen zich in het bloed een significante titerstijging van neutraliserende antistoffen ontwikkelde. Van dit geval gaven wij de ziektegeschiedenis en de epidemiologische bijzonderheden op bladzijde 209 e.v.
De merkwaardige uitkomst van de experimenten met dit virus bespreken wij nog.

groep b. *Vacciniavirus* werd gekweekt uit de keelwat, op de 11e dag post vaccinationem afgenomen. Patiënt toonde nog een accidentele pokpuist op de rechterwijsvinger.

5. *Feces:* groep a.
1. Een *EMC-stam* werd geïsoleerd. Zie boven.
2. *Poliomyelitisvirus type II* werd uit de feces van een 3 maanden oud meisje gekweekt. Wij gaven haar ziektegeschiedenis op bladzijde 205.
3. *Poliomyelitisvirus type II.*
Het betrof hier een zuigeling, 8 maanden oud, van wie wij de ziektegeschiedenis op blz. 206 vermeldden.
4. *ECHO 9-virus*
Deze stam werd gekweekt uit de feces van een vrouwelijk patiëntje, 9 maanden oud, 14 dagen post vaccinationem met meningeale prikkelingsverschijnselen opgenomen; nekstijfheid, braken, prikkelbaarheid, luierpijn. De liquor bevatte 1120/3 cel. De colloïdcurven waren duidelijk pathologisch.

groep b.
1. *ECHO-virus*
Hier betrof het een 17-jarige jongeman, opgenomen met typische verschijnselen van een encefalomyelitis. Het virus werd nog niet nader getypeerd.
2. *Poliomyelitisvirus type I* werd aangetoond bij de volwassen man, wiens

ziektegeschiedenis wij op bladzijde 205 vermeldden. De tijd van het jaar waarin dit virus werd geïsoleerd, was ons inziens ietwat ongewoon, namelijk januari.

6. *Bloed.* Er werden geen virussen geïsoleerd. Serologisch werd enig resultaat geboekt. In de leeftijdsgroep a valt de significante titerstijging van neutraliserende antilichamen tegen de bovengenoemde EMC-stam te memoreren.
Volledigheidshalve delen wij nog mede, dat in de boven onder 5a2 en 5a4 genoemde ziektegevallen geen serologisch onderzoek op het voorkomen van antistoffen werd verricht.
Bij het geval 5a3 werden geen neutraliserende antistoffen in het serumpaar aangetoond.
In groep b werd bij het door ons op bladzijde 210 genoemde 9 jaar oude meisje een significante titerstijging van complementbindende antistoffen tegen bof gevonden.
Wij memoreren verder de viervoudige titerstijging van tegen het poliomyelitisvirus type-III gerichte neutraliserende antilichamen bij de op blz. 206 beschreven militair, $1^1/_2$ maand na het uitbreken van een e.p.v.
Bij de onder 5b1 en 5b2 genoemde ziektegevallen werd helaas geen serologisch onderzoek verricht.

7. *Hart, longen enz.*

groep a. Uit een oksellymfklier van een 12 dagen na de vaccinatie dood in bed gevonden 6 maanden oud meisje werd vaccinia-virus gekweekt.

groep b. Een *ECHO 9*-virusstam werd geïsoleerd uit de darm van een volwassen man, die 10 dagen post vaccinationem aan een acute myocarditis overleed.

Alvorens onze beschouwingen te geven over deze resultaten en de interpretatie hiervan met betrekking tot de activeringshypothese, moeten wij de uitslag van de proeven vermelden, welke VERLINDE (1954, 1955) met de bovengenoemde EMC-stam genomen heeft, alsmede nog enkele literatuurgegevens bespreken. Met de eerste muizenpassage werden drie cynomolgusapen intramusculair ingespoten in de linkerarm en tegelijkertijd op deze arm met dermovaccine gevaccineerd (krasmethode). Twee apen stierven respectievelijk 1 en 13 dagen na de inspuiting. Zij hadden geen neurologische symptomen gehad. De 3e aap toonde deze op de 7e dag zeer duidelijk. Hij was suf, had spiercontracties en krampen en liep moeilijk; er was een parese van de linker bovenste (= gevaccineerde) extremiteit. De volgende dag stierf het dier.

Het histologische onderzoek van de hersenen gaf een grote verrassing. De preparaten toonden een beeld volkomen overeenkomend met dat van de menselijke postvaccinale encefalitis (microglia-encefalitis). Als aardige bijzonderheid delen wij mede, dat VAN BOUWDIJK BASTIAANSE, onbekend met de herkomst van het preparaat, de diagnose stelde: „typische postvaccinale encefalitis, waarschijnlijk van een jong kind". Welnu, het was een jong cynomolgusaapje! ERNST DE VRIES (1960), die ook de preparaten beoordeelde, sprak van een: „perivenous microglial reaction, very similar to that seen in postvaccinial cases".

EMC-virus veroorzaakt intracerebraal ingespoten weliswaar een encefalomyelitis. Het dermovaccine, met de krasmethode ingebracht, geeft in cerebro in het geheel geen veranderingen. De combinatie had tot resultaat een postvaccinale encefalitis. Het gelukte Verlinde helaas niet, het resultaat te reproduceren.

Bij soortgelijke proefopstellingen met vacciniavirus in combinatie met andere virussen — poliomyelitis, ECHO en RSSE (Russian Spring Summer Encephalitis) — bleek het histologische beeld onder invloed van de vaccinatie geen wijzigingen te hebben ondergaan.

In verband met de proeven van VERLINDE willen wij ook de infectieproeven van MORITSCH (1957 b) noemen.

Hij infecteerde muizen eveneens met twee virussen en wel het virus van de Cowpox en dat van de RSSE. In het centrale zenuwstelsel werden ook hier andere afwijkingen gevonden dan die, welke men bij een afzonderlijke infectie aantreft. Ook Cowpox, perifeer ingebracht, geeft in het geheel geen histologische veranderingen in het centrale zenuwstelsel.

De vondsten zijn ongetwijfeld van belang voor de aanhangers van de activeringshypothese.

In de literatuur vonden wij over virusisolaties (andere dan van vaccinia) drie mededelingen.

HOELEN (1931) meende in het neuskeelslijm van encephalitis postvaccinalis-patiënten een virus te hebben aangetoond, dat bij konijnen en honden intraveneus ingespoten encefalitische veranderingen — niet gelijkend op encephalitis postvaccinalis — veroorzaakte. Het Nederlandse Encefalitis-

rapport noemt zijn proeven niet overtuigend, bij welke mening wij ons aansluiten. Het is ons onbekend, of HOELEN's experimenten elders zijn herhaald.

BIELING (1952) isoleerde uit de liquor van 2 encephalitis postvaccinalis-patiëntjes en van één patiëntje, lijdende aan encefalitis na mazelen, herpesvirus. Wij vermelden hier ook de encefalitis na mazelen, waarbij het probleem met betrekking tot het ontstaan ervan hetzelfde is als bij de encephalitis postvaccinalis.

KRECH (1959) isoleerde uit de feces van een $1^1/_2$-jarig patiëntje een adenovirus, waartegen zich in het bloed antistoffen bleken te ontwikkelen.

Een infectie met een bepaald virus kan aannemelijk worden gemaakt — zonder dat het hierbij geïsoleerd behoeft te zijn — door een significante stijging van de titer van de tegen dit virus gerichte antistoffen aan te tonen. Hiervan vonden wij twee mededelingen.

Zo kon BIELING (1952) bij een lijdertje aan encefalitis na mazelen (ook) een infectie met een encefalomyocarditisvirus waarschijnlijk maken. KOSENOW en HAUSSMANN (1954) concludeerden uit het beloop van de titer van complementbindende antilichamen tegen influenzavirus A, ($FM_1$), dat er naast de vaccinia ook nog een influenza-infectie moest bestaan.

Het is dus niet gelukt, *het* hypothetische commensale virus dat men voor de encephalitis postvaccinalis in het algemeen verantwoordelijk zou kunnen stellen, uit de hersenen te isoleren. Ter verklaring hiervan kan men een dankbaar gebruik maken van de autosterilisatie, waarmede de aanhangers van de vaccinevirus-theorie hun mislukkingen op virologisch gebied plegen uit te leggen!

Wel is uit het cerebrum van een zuigeling $3^1/_2$ week na de vaccinatie poliomyelitisvirus type I, ook een commensaal, gekweekt. De Kleine Encefalitis Commissie heeft dit geval echter niet als een encephalitis postvaccinalis beschouwd.

Uit liquor werd door BIELING het herpesvirus geïsoleerd, dat bij de mens als een commensaal voorkomt, en bij hem een encefalitis kan veroorzaken. Wanneer men aan de isolatie van het vaccinevirus uit de liquor de conclusie meent te mogen verbinden, dat dùs de vaccinia de encefalitis veroorzaakt, dan heeft de vondst van het herpesvirus eenzelfde betekenis.

Een infectie (menginfectie) met neurotrope virussoorten, voorkomend bij encephalitis postvaccinalis, is aangetoond voor het EMC-virus. Wij noemen ook in dit verband de infectie met het encefalo-myocarditisvirus, aangetoond door de antistoftiter in het bloed, bij het patiëntje met een encefalitis na mazelen (BIELING l.c.). In ons materiaal werd driemaal uit ontlasting van patiënten poliovirus geïsoleerd (1 maal type I, 2 maal type II). Het is niet zeker of hier een infectie heeft plaatsgehad.

KRECH toonde een infectie aan met een adenovirus. Het is ons nog niet bekend of dit virus een encefalomyelitis kan geven; dit zou ons in het geheel niet verwonderen. Tegenwoordig toch ontdekt men in de virologie

en experimentele pathologie onder de niet als neurotroop beschouwde virussoorten nieuwe stammen, die wel neurotrope eigenschappen blijken te hebben (ECHO- en Coxsackie-virussen!). In ons materiaal werd tweemaal een ECHO-stam uit de feces geïsoleerd.

Uit onze gegevens blijkt verder, dat er ook een infectie met bof en influenzavirus is aangetoond. Bof en influenza zijn twee ziekten, die in een bepaald percentage der gevallen door een meningitis c.q. encefalitis worden gecompliceerd.

De bovenstaande gegevens zijn volledig in overeenstemming met de door ons beschreven epidemiologische bijzonderheden.

In het algemeen komen deze bijzonderheden erop neer, dat wanneer er een epidemie van neurotrope virusinfecties voorkomt, een grotere frequentie van encephalitis postvaccinalis kan optreden. Dit is ook mogelijk ten tijde van het vóórkomen van andere infectieziekten, zoals griep, mazelen, bof en dergelijke. Een deel van de gevallen van de groepvorming zou hiermede samenhangen.

Wij hebben in het bovenstaande drie aetio-pathogenetische mogelijkheden beschouwd, namelijk:

a. De encefalitis zou na de vaccinatie ook zonder bijkomende infectie ontstaan zijn: vaccinevirus-theorie.
b. De encefalitis zou na de infectie ook zonder bijkomende vaccinatie ontstaan zijn: coïncidentie.
c. De encefalitis heeft alleen kunnen ontstaan, doordat een dubbele infectie heeft plaatsgehad: activeringshypothese.

De epidemiologische bijzonderheden, gecombineerd met de uitkomsten op virologisch-serologisch gebied, suggereren, dat althans in een deel (hoe groot dit is laten wij in het midden) der gevallen encephalitis postvaccinalis tot stand komt door de werking van twee virussen.

Hoe moeten wij ons deze werking voorstellen? De activeringshypothese stelt, dat het vaccinevirus een bres slaat in het weerstandsvermogen van de enteling, tengevolge waarvan een commensaal virus zijn activiteit kan ontplooien en de encefalitis kan veroorzaken. De vaccinia werkt dus als een soort katalysator.

De uitslag van de proef van Verlinde met het EMC-virus wijst op de mogelijkheid van een andere pathogenese. Dit virus alléén geeft geen demyelinisaties, wel een ontsteking.

Vaccine, perifeer ingebracht, geeft geen encefalitis. Het kan onder omstandigheden wel een myeline-afbraak geven (zie het door ons beschreven aapje), hetgeen eventueel aan een fosfatase van het virus kan worden toegeschreven (Verlinde et al. 1953). Het histopathologische beeld wijst dus op een gecombineerde werking. Waarbij, te oordelen naar de uitgebreidheid van de demyelinisaties en de weinige ontstekingsverschijnselen, misschien wel van een „activering" van het vacciniavirus gesproken moet worden!

Wij hebben ons bij het lezen van de beschouwingen over de activerings-

hypothese altijd afgevraagd, waarom nu juist een commensaalvirus „geactiveerd" moest worden. Kan het omgekeerde niet het geval zijn? Bij de behandeling van het vaccin hebben wij gezien, dat men op vele manieren de eigenschappen van het vacciniavirus kan veranderen met betrekking tot zijn vermogen, de hersenen van proefdieren te beschadigen. Ons inziens moet zeker de mogelijkheid worden overwogen, dat juist onder invloed van het één of andere virus — het behoeft niet altijd een commensaal te zijn — de vaccinia wordt geactiveerd, welke dan als verwekker van de encefalitis moet worden beschouwd.

In verband met de activeringshypothese vermelden wij nog, dat het klinische beeld van encephalitis postvaccinalis beschreven is bij entelingen, die bij nader onderzoek óók aan een toxoplasma-infectie van de hersenen bleken te lijden, een infectie, die van te voren geen of zo goed als geen verschijnselen had gegeven.

Matthes en Piesbergen (1956) beschrijven twee van dergelijke gevallen met congenitale toxoplasma-infectie bij een zuigeling van 11 maanden en een kind van $2^1/_2$ jaar. Uit het feit, dat de encefalitische verschijnselen na de vaccinatie ontstonden en weer spoedig teruggingen, concluderen de schrijvers, dat deze dus door de vaccine-infectie moesten zijn veroorzaakt, waarbij de toxoplasmose als een soort lokaliserende en predisponerende factor zou werken. Dit is ook de mening van Paul (1954 a en b), die bij enkele kinderen van 1 tot 3 jaar oud, lijdende aan encephalitis postvaccinalis, meningitis tuberculosa en een pertussis-encefalopathie, toevalligerwijze een toxoplasma-infectie ontdekte.

Wij herinneren aan onze „toxoplasmosefamilie" met haar encephalitis postvaccinalis-patiëntjes, die beschreven werd op bladzijde 151 e.v.

Verder vermelden wij de volgende ziektegeschiedenis:

A, 3 maanden oud. Meisje.

Achtmaands kind. Schreeuwde direct na de geboorte. Was volgens de huisarts normaal toen het veertien dagen geleden werd ingeënt. Thans stuipen. Is in coma. Temperatuur 39,1°. Nekstijf. Ligt in opisthotonus. Hoofd en ogen tonen een dwangstand naar rechts. Fundus weinig bijzonders. Linker nasolabiaalplooi is verstreken. Er bestaat een hypertonie. De armen worden gebogen gehouden, de benen gestrekt. Het lumbaalvocht heeft 372/3 cellen (50 % mono-, 50 % polynucleairen). Reactie van Nonne: spoor; Pandy: positief. Diagnose: *meningo-encefalitis.*

Ofschoon het kind in coma blijft, verbetert de toestand toch wel. Het wordt langzamerhand wat helderder en gaat weer op pijnprikkels aan de onderste extremiteiten reageren. Het houdt de armpjes nu slap. De benen worden minder hypertoon. Het gaat opvallen, dat de grote fontanel, die eerst wat ingezonken was, gaat bomberen. De schedelomtrek neemt in de loop van 2 weken met 6 cm toe. De regulatie van de temperatuur baart moeilijkheden. Veertien dagen na opname loopt deze plotseling op tot 40,6°. Onverwacht volgt de exitus letalis.

Bij het hersenonderzoek wordt het volgende gevonden: Het cerebrum toont een sterke hydrocephalus internus. Microscopisch vindt men overal een enorme destructie van hersenweefsel: deels necrose, deels sterk oedeem met verdwijnen van het parenchym. Velden van korrelcellen. Hier en daar vaten met perivasculair infiltraat. *Er zijn enkele fraaie toxoplasmacysten.*

De plexus is zeer sterk veranderd, ontstoken, fibreus en gedegenereerd.

Diagnose: *encephalitis toxoplasmotica;* waarschijnlijk reeds vóór de vaccinatie bestaand [1]). De reactie van Sabin–Feldman was bij het kind 1 : 1024, bij de moeder eveneens 1 : 1024. Deze laatste had bovendien een positieve complementbindingsreactie van 1 op 32.

Volgens PAUL en MATTHES en PIESBERGEN zouden wij hier dus met een acute vaccine-encefalitis te maken hebben gehad. Het lijkt ons waarschijnlijker toe, dat onder invloed van de vaccinatiereactie de toxoplasma-parasieten werden geactiveerd, waarbij zij uit hun cysten komen. De sporadische vondst hiervan wordt hiermede verklaard.

Het is de ervaring van sommige onderzoekers, dat dergelijke jonge zuigelingen met hoge antistoftiters, zoals het bovenbeschreven patiëntje had, aan hun toxoplasmose vrij snel te gronde gaan [2]). De vaccinia zou dit proces alleen hebben verhaast. Helaas is er geen virologisch onderzoek van liquor en hersenen op de aanwezigheid van vaccinevirus gebeurd.

3. Kan men met de activeringshypothese het grote verschil in frequentie verklaren tussen de encefalitis na primo- en die na revaccinatie? Dit kan men op dezelfde wijze als bij de vacciniavirustheorie doen, namelijk door aan te nemen, dat van de vaccinia geen activerende werking uit kan gaan in aanwezigheid van voldoende antistoffen hiertegen! Verder kan nog worden aangevoerd dat, voorzover revaccinaties plaats zouden vinden op een tijdstip waarop deze antistoffen geheel of gedeeltelijk verdwenen zouden zijn, de enteling gelegenheid genoeg heeft gehad om zich tegen het commensale virus te immuniseren.

4. Over de verklaring van de haard- en groepvorming met behulp van de activeringstheorie spraken wij reeds in punt 1.
Wij merkten toen op, dat men sommige gevallen hiervan ook met de vaccinevirus-theorie zou kunnen verklaren.

Resumerende zouden wij willen zeggen, dat verschillende eigenaardigheden van de epidemiologie met de activeringshypothese kunnen worden verklaard! De resultaten van de diverse onderzoekingen zijn er niet mee in tegenspraak. Sommige kunnen zelfs als een argument ten gunste van de hypothese worden aangevoerd. Wij breiden echter het begrip activering uit door het volgende te stellen:

a. Het is mogelijk, dat de encefalitis niet alleen als resultaat moet worden gezien van de inwerking van het geactiveerde virus, doch als het resultaat van het samenspel van dit virus met de vaccinia. Hierbij treedt nog een derde factor op, namelijk de reactiewijze van de enteling.
b. Het is mogelijk, dat niet steeds hetzelfde virus wordt geactiveerd.
c. Het is niet uit te sluiten, dat het resultaat van het onder a genoemde samenspel hoofdzakelijk door het vacciniavirus wordt bepaald, zodat men van een soort reactivering van *dit* virus moet spreken.

---

[1]) Deze gegevens werden verkregen van PROF. DR. ERNST DE VRIES.
[2]) Inlichtingen verkregen van DR. O. MAKSTENIEKS van het Laboratorium voor Microbiologie van de Rijksuniversiteit te Leiden.

Thans bespreken wij de reactiewijze van het individu.

## „Allergische theorie"

Beschouwingen over de aetio-pathogenese van een ziektebeeld als de encephalitis postvaccinalis zijn niet mogelijk zonder daarin het begrip „allergie" te betrekken.

Het is nodig enkele woorden te wijden aan deze term, die in 1906 in de literatuur is ingevoerd en tot veel misverstand aanleiding heeft gegeven door de zeer verschillende betekenis, welke een aantal auteurs hieraan hebben gegeven. Von Pirquet, de vader van dit woord, definieerde allergie simpel als een „veränderte Reaktionsfähigkeit" van het lichaam, verkregen na contact met een antigeen. Bij hernieuwd contact hiermede blijkt uit de reactie van het lichaam de gevoeligheid hiervoor te zijn veranderd. Alle graden van meer dan normale en van minder dan normale gevoeligheid vielen onder dit klassieke allergiebegrip; „Allergie ist nicht identisch mit Ueberempfindlichkeit, sondern soll den groszen Komplex zusammenfassen, den wir heute unter „Immunisationsreaktionen" verstehen; der Ausdruck Immunität soll einen Unterbegriff davon bilden. . . . ." etc. schrijft Von Pirquet in 1907.

Langzamerhand kreeg het begrip een andere inhoud. Allereerst werden de reacties als uiting van minder dan normale gevoeligheid (immuniteit) hiervan losgemaakt.

Allergie betekende nu een toestand van verkregen meer dan normale gevoeligheid voor een antigeen, waarvoor men de naam „allergeen" invoerde. De verhoogde gevoeligheid was het gevolg van een „sensibilisering" van het lichaam, welke door het eerste contact was ontstaan. Heftige en (of) sneller verlopende reacties werden nu een criterium. Een toestand van *maximale* overgevoeligheid werd „hyperergie" genoemd. Hyperergische reacties echter behoeven zich nu juist niet altijd voor te doen bij overgevoeligen. Bij de pokkenrevaccinatie bijvoorbeeld doen zij zich juist voor bij personen met de meeste weerstand tegen het vacciniavirus. Wanneer men het woord hyperergie met betrekking tot allergie gebruikt, zou men eigenlijk moeten spreken van een hyperergische allergie! Dit geeft een voorproefje van de verwarring, die er zo langzamerhand over het begrip allergie ging ontstaan.

Nog een ander deel van de definitie liet men vallen. Een voorafgaand contact met het allergeen werd niet meer noodzakelijk geacht voor het ontstaan. Serumziekte, uitbrekend na een eerste inspuiting met soortvreemd serum, wordt ook als een gevolg van allergie beschouwd. Hierbij is van een veranderde reactie van het lichaam geen sprake. Deze reactie is *anders* dan die, welke normaliter kon worden verwacht, niet veranderd. Het criterium werd dus gelegd op dit anders zijn.

Maar wat moet men dan onder allergie verstaan, wanneer, zoals wij nog zullen bespreken, bijna 100 % van het aantal caviae door één inspuiting van een mengsel van hersenweefsel als antigeen en adjuvans, een zogenaamde

allergische encefalomyelitis krijgt? Hier kan immers ook niet van een *andere* reactie worden gesproken! Evenmin van een overgevoeligheid.

Men gaat er daarom hoe langer hoe meer toe over, niet meer zozeer de nadruk te leggen op deze andere of veranderde reactie, op een overgevoeligheid, woorden verbonden aan het oude of verouderde begrip, doch op het uiteindelijke resultaat van het immunologische proces, dat aan elk allergisch gebeuren ten grondslag zou liggen, namelijk een reactie tussen een antigeen en een antistof. Wanneer men nu die reactie tussen deze beide substanties, die voor het lichaam geen pathologische gevolgen met zich meebrengt, als normaal definieert — een toestand, die men bij de immuniteit aantreft — dan kunnen wij onder allergie verstaan: elke toestand, waarbij deze reactie dit wèl doet.

De *allergische* verschijnselen, van de geringste tot de heftigste toe, zijn dus uitingsvormen van een pathogene antigeen-antistofreactie. De allergie is dan de toestand, die hiertoe aanleiding geeft. Met deze definitie zijn de moeilijkheden zeker niet van de baan. Wanneer begint men een pathologisch verschijnsel bijvoorbeeld allergisch te noemen? De allergie is slechts één van vele mogelijkheden. Identieke beelden kunnen een verschillende aetiologie en pathogenese hebben.

Wanneer wij ons bijvoorbeeld beperken tot ons onderwerp, de encephalitis postvaccinalis, waarvan één van de kenmerken de demyelinisatie is, dan kunnen wij zeggen, dat deze demyelinisatie op vele wijzen kan ontstaan: door bepaalde vergiften, door vaatafsluitingen, als gevolg van kopergebrek en door allergie. Om tot de aanwezigheid van de allergie te besluiten, moet men het antigeen en de hiertegen gerichte antistoffen „in handen hebben".

Het samentreffen van het antigeen met „zijn" antistof zou plaatsvinden op de celmembraan; hierbij zou er een voorkeur voor bepaalde cellen bestaan. In het geval van een „allergische encefalomyelitis" gaat deze blijkbaar uit naar bepaalde cellen van het hersenweefsel. Hoe deze voorkeur tot stand zou kunnen komen bespreken wij nog.

Wij kunnen hier niet verder op de moeilijkheden ingaan. Deze beginnen al bij de nomenclatuur, zoals Topley (1935) zeide: „The current terminology in this field of medecine is as chaotic as elsewhere and it is impossible to define with any exactness the content of conditions covered by the term of allergy". Misschien doet men beter het woord allergie te schrappen en voor dit onderdeel van de immunopathologie een andere term te bedenken.

Bij de bespreking van het voor en tegen van de allergische theorie zullen wij voor een beter begrip een andere methode bezigen dan de tot nu toe gevolgde. Wij zullen eerst de opvattingen van enkele warme verdedigers vermelden, alsmede een overzicht geven van verschillende dierexperimenten, waarvan vele de wankele basis van de theorie hebben versterkt.

Glanzmann (1927) en Van Bogaert (1932, 1933, 1950) worden in de literatuur de eersten genoemd, die de encefalitiden van de acute exanthe-

matische ziekten als een van oorsprong allergisch gebeuren opvatten. De acute ziekte zelf was weliswaar voorbij, doch al het virus was nog niet geneutraliseerd. (Hier zouden wij kunnen wijzen op de mening van sommige auteurs, dat bij de encephalitis postvaccinalis de viremie van langere duur is dan normaliter.) In de hersenen zouden zich ook sessiele antistoffen ontwikkelen, die met het virus, wanneer dit in het weefsel was doorgedrongen, zouden reageren, met als gevolg een lokale anafylactische shock (ARTHUS). VAN BOGAERT vooral legde hierbij de nadruk op een volgens hem bestaand functioneel verband tussen huid en hersenen. Het exantheem zou het gevolg zijn van een plaatselijk allergisch gebeuren, dat samen zou hangen met de immuniteitsontwikkeling. (Wij merken hierbij op dat een immuniteit volgens veler opvatting niet kan worden verkregen, zonder dat een stadium gepasseerd wordt, waarin nog slechts weinig antilichamen zijn geproduceerd. In dit stadium zou de kans op allergische reacties het grootst zijn: allergisch stadium.)

In de huid zou het allergeen worden gebonden. Wanneer dit nu onvoldoende gebeurt, wanneer de „fonction pexique" van de huid te kort schiet, nemen de hersenen als „ectoderme neurale" haar taak over. De encefalitis, die dan zou ontstaan, zou dus het equivalent zijn van het exantheem. De specificiteit van de allergische reactie is niet afhankelijk van het allergeen, doch een functie van het weefsel.

Veel aandacht besteedt VAN BOGAERT aan de „predispositie" van het hersenweefsel. Wij spraken hier reeds over op bladzijde 158 en 159, alwaar wij de termen „neural weakening" en „biologic memory", termen, die het „gevoeliger" worden moeten aangeven, aanhaalden.

CRAMER (1928 a en b) zag de encephalitis postvaccinalis als het gevolg van een eiwit-toxicose of „abacterieel shockverschijnsel". Wij verwijzen naar blz. 219 e.v. en memoreren verder de proeven van RIJPPERDA WIERDSMA (1932) betreffende een eventuele allergie voor het kalverhuidbestanddeel van het vaccin, die op niets uitliepen. In Duitsland was het H. PETTE, die op grond van vergelijkende onderzoekingen over verschillende vormen van demyeliniserende encefalomyelitiden een gemeenschappelijke pathogenese veronderstelde, door hem *neuro-allergie* genoemd (1928 b en met E. PETTE 1956). De uit de literatuur bekende experimentele encefalomyelitiden zouden volgens hem een steun betekenen voor zijn opvattingen, die met betrekking tot de encephalitis postvaccinalis niet veel van die van VAN BOGAERT verschillen. Ook H. PETTE vestigt de aandacht op een „Reaktionsbereitschaft" van het hersenweefsel, beïnvloed door allerlei endogene en exogene factoren, zoals infecties, traumata, het klimaat. E. en H. PETTE vragen zich bovendien af of de talrijke toegediende vaccinaties in het eerste levensjaar, dus op een tijdstip, waarop de mergscheden nog niet rijp zijn — over de betekenis hiervan spreken wij nog nader — een invloed zouden kunnen uitoefenen op de latere „Reaktionsbereitschaft" van het cerebrum; dit zou gesensibiliseerd kunnen worden door deze herhaalde parenterale toediening van soortvreemde eiwitten.

Wanneer men de argumenten nagaat, waarop GLANZMANN, VAN BOGAERT en PETTE hun opvattingen baseren, dan kunnen deze niet anders dan zwak worden genoemd. De vrij constante incubatietijd, het plotselinge begin, het snelle beloop, de meestal gunstige afloop, zijn immers verschijnselen, die eveneens bij talrijke niet-allergische aandoeningen voorkomen.

ALDERSHOFF (1929) ontdekte bij een 14 dagen na de inenting gestorven kind, een verschillend „gehalte" aan vacciniavirus in diverse organen. Lever, milt en nieren bevatten niets hiervan, of zeer weinig. In de organen, die geen vacciniavirus bevatten, kon hij antistoffen aantonen. Het virusgehalte van het cerebrum daarentegen was nog zeer hoog. De mogelijkheid bestond dus dat bepaalde antistoffen, anders benodigd voor het nu afgelopen neutralisatieproces in de drie eerstgenoemde organen, in het bloed terecht waren gekomen en hiermede naar de hersenen waren getransporteerd. Hier zou een antigeen-antistofreactie hebben plaatsgehad op een tijdstip, waarop de autosterilisatie nog niet was voltooid.

Een antigeen-antistofreactie kan in de hersenen gemakkelijk de verschijnselen geven van de lokale anafylactische shock, zoals DAVIDOFF et al. (1934, 1935) hebben aangetoond door herhaalde intracerebrale inspuitingen met een antigeen. Voorwaarde voor het ontstaan van de shock was, dat de provocerende injectie *in* de gesensibiliseerde hersenen werd toegediend.

Talrijke proeven waren toen reeds genomen met het doel hersenafwijkingen bij proefdieren op te wekken, waarbij men gebruik maakte van hersenweefsel als antigeen, dat perifeer werd ingespoten. Reeds in 1898, spoedig na invoering van de inentingen tegen hondsdolheid, was het enige onderzoekers opgevallen — SCHRADER (1957) noemt onder andere CENTANNI, AUJESZKY en BERTARELLI — dat konijnen na herhaalde inspuitingen van ruggemergweefsel aan een langzaam toenemende marasmus te gronde gingen.

REMLINGER (1919 en 1920), zeer getroffen door de zogenaamde neuroparalytische accidenten van de rabiesvaccinatie, zocht de oorzaak hiervan al niet in het virus fixe doch in de ruggemergsubstantie, die mede werd ingespoten.

KORITSCHONER en SCHWEINBURG (1925) alsmede HURST (1932) konden de waarnemingen van CENTANNI, AUJESZKY en anderen bevestigen. In het centrale zenuwstelsel van de gestorven dieren werden echter geen veranderingen gezien.

Het eerste succes werd geboekt door RIVERS et al. (1933). Na maandenlange inspuitingen van emulsies of extracten van (konijne)ruggemerg bij apen gelukte het hun, bij 2 van de 8 een demyeliniserende encefalitis te verwekken.

In 1935 boekten RIVERS en SCHWENTKER een beter resultaat, toen zij de afwijkingen bij 7 van 8 apen vonden. Ook hier waren talrijke injecties nodig geweest.

FERRARO en JERVIS (1940) reproduceerden de proef met succes, HURST (1944) echter slaagde hierin niet. In verband met de lange duur van de proef en de verschillende daarmee bereikte resultaten was het moeilijk deze te interpreteren.

KABAT et al. (1946, 1947, 1948) en MORGAN (1946 en 1947) vonden onafhankelijk van elkaar dat, wanneer men het injectiemateriaal mengde met het adjuvans van Freund [1]), niet alleen een groter percentage van de proefdieren verschijnselen kreeg, maar dat deze ook veel vlugger optraden. Dit adjuvans, *mits gemengd met het antigeen ingespoten, verhoogt de antistofproduktie.*

MORGAN sprak nu voor het eerst van een allergische encefalomyelitis, welke term de vroeger gebruikte benaming acute gedissimineerde encefalomyelitis moest vervangen.

Met behulp van de techniek met het adjuvans van Freund gelukte het nu de *hersenveranderingen* ook bij andere proefdieren te verwekken.

Het bleek spoedig, dat het resultaat niet constant was en van verschillende factoren afhankelijk.

Wij noemen:

1. de gevoeligheid van de diersoort en het individu („host factor");
2. het aantal injecties;
3. de hoedanigheid van het ingespoten materiaal;
4. de wijze van toediening;
5. de voeding.

Konijnen en ratten blijken vrij resistent te zijn. Caviae worden dikwijls reeds na de 1e injectie ziek.

Van de wijze van inspuiten bleek de intracutane injectie het hoogste percentage resultaten te geven (ALVORD en KIES 1958). Dit bedraagt bijvoorbeeld bij caviae dan bijna 100 %; na subcutane toediening 50–80 % (LIPTON en FREUND 1953 a). Ratten worden zelfs uitsluitend na intracutane toedoening ziek (LIPTON en FREUND 1953 b).

Over de invloed van de voeding spraken wij reeds op blz. 212 e.v.

Spoedig ontbrandde de strijd over de vraag, met wat voor soort proces men te maken had. Algemeen werd gesproken van een experimentele *allergische* aandoening. Sommigen plaatsen allergisch tussen aanhalingstekens. Vast stond, dat de aandoening niet werd veroorzaakt door een levende kiem. Zij was niet te passeren (onder andere LUMSDEN 1949 a).

Zowel heteroloog als homoloog hersen- en ruggemergsmateriaal bleken werkzaam te zijn. Het is zelfs gelukt de aandoening te verwekken door inspuitingen van een suspensie van eigen hersenweefsel: KABAT et al. (1949).

Ook wist men uit de tijd van vóór het gebruik van het adjuvans, dat in het bloed van de proefdieren specifieke antistoffen (bijvoorbeeld complementbindende) voorkwamen (LEWIS 1941), zonder dat er in cerebro afwijkingen waren (SCHWENTKER en RIVERS 1934). De titer van deze circulerende antistoffen scheen ook later onafhankelijk te zijn van het al of niet ontstaan of bestaan ervan (LUMSDEN 1949 a, LUMSDEN et al. 1950).

---

[1]) Dit adjuvans, het eerst door FREUND en MCDERMOTT (1942) gebruikt, bestaat uit een suspensie van door hitte gedode tuberkelbacteriën in een minerale olie.

VULPÉ echter (cit. ALVORD en KIES 1958) zag constant 2 dagen voor het uitbreken van de experimentele encefalitis bij konijnen, bij papier-elektroforese van het serum, een nieuwe fractie verschijnen, gelegen tussen de $\alpha_1$- en $\alpha_2$-globuline.

Het gelukte niet door inspuiting van sera met een hoge antistoftiter de aandoening bij andere dieren passief over te brengen (HURST 1944, KABAT et al. 1947).

Dat de titers van circulerende antistoffen slechts een gedeeltelijke maat zijn voor het ontstaan laat zich verklaren door aan te nemen, dat zij in geen oorzakelijk verband staan met het proces, dus „bij-antistoffen" zijn. De oorzakelijke antistoffen toch zouden sessiel zijn.

De beantwoording van de vraag of men al of niet met een allergisch proces te maken heeft zou vergemakkelijkt worden, wanneer het oorzakelijke antigeen bekend was.

Het bleek reeds spoedig dat alleen inspuitingen met extracten of suspensies van hersenen of ruggemerg werkzaam waren. Gebruikt men een suspensie van perifere zenuwen, dan ontstaat een neuritis: WAKSMAN en ADAMS (1955). Suspensies of extracten van andere organen bleken onwerkzaam: LUMSDEN (1949 a en b), KABAT et al. (1947, 1948), LIPTON en FREUND (1953 c), FERRARO en ROIZIN (1954).

Het antigeen was dus orgaan-specifiek. Werkte men in het begin met „wholebrain"- materiaal, later probeerde men allerlei fracties. Zowel grijze als witte stof bevatten het antigeen, dat alleen in myeline zou voorkomen. Volgens KABAT et al. (1948) wordt het in het algemeen aangetroffen in de hersenen van hogere dieren, niet van lagere.

Tegenstrijdig zijn de opvattingen over het vóórkomen in foetale hersenen casu quo die van pasgeboren dieren. Foetale hersenen van caviae bevatten het antigeen wèl volgens LUMSDEN (1949 b).

I. A. SVET en G. J. SVET (1958) konden het reeds aantonen in de hersenen van 48 uur oude konijnen. KABAT et al. (1948) vonden het echter eerst op de 12e dag aanwezig. Daarentegen zijn LIPTON en FREUND (1953 c) van mening, dat het afwezig is in jonge konijnen en muizen.

Het is bekend, dat het centrale zenuwstelsel van jonge kinderen nog niet volledig gemyeliniseerd is, en dat bovendien de myeline nog niet dezelfde samenstelling heeft als van het oudere kind (EDGAR 1955, geciteerd door DE VRIES 1960). Na de geboorte vindt een „rijpingsproces" plaats; op welke leeftijd dit is voltooid, is niet bekend. De onrijpe myeline zou minder gevoelig zijn voor allerlei noxen dan de rijpe. Dit zou de grote histo-pathologische verschillen kunnen verklaren tussen de encefalitiden op zeer jonge en op oudere leeftijd. En zou ook de leeftijdsdispositie hiermede verband kunnen houden?

FOLCH en LEES (1951) waren, voor zover ons bekend de eersten, die twee substanties isoleerden, het lipo-proteïne A en B, waarin zij oorzakelijke antigenen zagen. Ten einde dit na te gaan verrichtten TAL en OLITSKY (1952)

hiermede kwantitatieve proeven. Zij vonden inderdaad een correlatie tussen de hoeveelheid en de hevigheid van de reactie, alsmede het aantal „reactors". In hersenen van pasgeboren muizen konden zij deze beide substanties niet aantonen.

Wanneer men in de lipo-proteïnen inderdaad de oorzakelijke antigenen heeft gevonden, zou men kunnen verwachten, dat ook ingespoten suspensies van andere organen, rijk hieraan, een experimentele encefalomyelitis zouden kunnen veroorzaken. Dit is dan ook gelukt in proeven van TAL en BEHAR (1958) met de lipo-proteïnen uit de lever, bij hamsters.

Om verdere steun te verlenen aan de opvatting, dat het proces een allergisch gebeuren zou zijn, werd ook nagegaan of men niet een „overgevoeligheid" tegen het antigeen kon aantonen. FREUND c.s. (1947) slaagden hierin voor wat betreft de huid. De „overgevoeligheid" was van het tuberculine-type, althans bij dieren, die met heteroloog materiaal waren ingespoten. Bij gebruik van homoloog materiaal hadden zij geen succes.

Dit werd bevestigd door de beide KOPELOFFS (1947). WAKSMAN en MORRISON (1951) daarentegen konden deze „tuberculin type sensitivity" óók aantonen, wanneer met homoloog materiaal werd gewerkt. Zij meenden zelfs, dat de graad van de huidreactie — zij het niet altijd regelmatig — correspondeerde met de heftigheid van de encefalitis. Ook vonden zij een overgevoeligheid van de cornea. (Zie ook ALVORD en KIES 1958.)

OLITSKY en LEE (1953) gingen na of er bij de muis een „anaphylactic hypersensitivity" zou kunnen bestaan. Zij konden bij dieren, die in een rustig stadium van hun encefalitis waren gekomen — bij verschillende proefdieren verloopt de aandoening in remissies — door één subcutane inspuiting van dezelfde antigeensuspensie nu zonder adjuvans, een anafylactische shock veroorzaken, welke reeds na een interval van enkele ogenblikken tot 15 minuten optrad.

LHERMITTE (1950) provoceerde één van zijn proefdieren — een hond — tijdens deze remissies door een nieuwe injectie te geven, waarop het dier na een zeker interval opnieuw met een aanval reageerde. Deze intervallen werden voortdurend korter na volgende provocerende injecties. En verkorting van het interval tussen de opeenvolgende toedieningen van het antigeen en het tijdstip van optreden van de verschijnselen, is een allergisch kenmerk.

Als indirecte aanwijzing voor bestaan van allergie, beschouwde men de gunstige profylactische en therapeutische werking van middelen, die met succes bij overgevoeligheidsziekten worden aangewend. Bij proefdieren kreeg men namelijk gunstige resultaten met ACTH en Cortison (MOYER et al. 1950, KOLB et al. 1951, KABAT et al. 1952), para-aminobenzoëzuur en natriumsalicylaat (GOOD et al. 1949).

Nog steeds was echter het directe bewijs niet geleverd, wat alleen mogelijk is door de ziekte aan een ander dier „over te dragen" door inbrenging van antistof. Dit zou op twee manieren kunnen gebeuren, namelijk door

serum met een hoog gehalte hieraan in te spuiten of door cellen in te brengen, waaraan deze antistoffen gebonden zijn.

Hierboven hebben wij reeds gemeld, dat de eerste methode herhaaldelijk mislukt was. LIPTON en FREUND (1953 c) is het echter gelukt deze passieve overdracht bij ratten te verkrijgen en wel door parabiose. De dieren bleven van 7 tot 12 dagen met elkaar „in verbinding".

PATERSON (1960) slaagde erin, bij ratten de encefalitis over te dragen door intraveneuze toediening van een suspensie van lymfekliercellen van het zieke dier, bij „ontvangers", die voor deze cellen tolerant waren gemaakt. Volgens hem bereikten ook ÅSTROM en WAKSMAN hetzelfde resultaat met de injectie van lymfekliercellen bij dieren, waarbij het afweermechanisme door een dosis röntgenstralen was verlamd. Hiermede is de keten van bewijsstukken gesloten.

Uit al deze proeven bleek, hoe belangrijk de rol van het adjuvans was. De weefselemulsie en het adjuvans moeten tezamen, gemengd, worden ingespoten. Indien zij apart worden geïnjiceerd blijft het resultaat uit.

Wanneer men proefdieren enige tijd, met tussenpozen, inspuit met het adjuvans alléén en eerst daarna het encefalitogene mengsel (emulsie plus adjuvans) toedient, treedt er geen experimentele encefalitis op (KIES en ALVORD 1958, G. J. SVET et al. 1959). Dit was reeds eerder ontdekt door LUMSDEN (1949 b). Het blijkt dus mogelijk een „immunisatie" tegen de werking van dit adjuvans te verkrijgen.

Ons inziens zeer belangrijk, is het door DIENES (1927) aangetoonde feit, dat ook het vacciniavirus een adjuvanswerking heeft! Bij sensibilisatieproeven op caviae met ei-wit zag hij, dat deze sensibilisatie met kleinere hoeveelheden en sneller werd bereikt, wanneer het ei-wit tezamen met vaccine werd ingespoten, of wanneer dit ei-wit geïnjiceerd werd op de plek met de vaccinatiereactie. Op dezelfde wijze kon hij een, zij het kortdurende, huidsensibiliteit tegen tuberculine verkrijgen. Het is SCHWENTKER en RIVERS (cit. LHERMITTE 1950) echter niet gelukt om met injecties, bestaande uit mengsels van hersenweefsel en vaccine, een experimentele encefalitis te verwekken. Theoretisch zou dit mogelijk moeten zijn.

Andere proeven met vacciniavirus zijn die van LEVADITI (1950 b) en VERLINDE (1951). LEVADITI spoot konijnen intracutaan in met een niet-encefalitogeen vacciniavirus. De dieren werden daarna respectievelijk van 1 tot 8 dagen later hiermede intracerebraal geïnjiceerd. Er volgde geen encefalitis. Eenentwintig dagen na de intracutane injectie bleek het cerebrum immuun te zijn tegen een neurovaccinestam. Er bestond dus geen allergie. VERLINDE vond bij 2 tegen rundereiwit gesensibiliseerde konijnen, die hij injecties met verdunde kalverlymfe had toegediend — intracerebraal en 2 maal intramusculair met intervallen van respectievelijk 17-7-7 dagen — welke 6 en 7 dagen na de laatste inspuiting waren gesuccombeerd, ontstekingsachtige veranderingen. Hij vond in de meningen geringe mononucleaire infiltraten, evenals in de cortex, waar zij perivasculair gerangschikt waren. Belangrijk was, dat hij bij één konijn demyelinisaties zag.

Andere konijnen spoot hij intracerebraal in met een mengsel van neurovaccine (konijnehersenen), vaccinia-immuunserum en 20 % hersensuspensie van immune konijnen in verschillende verhoudingen. De mengsels hadden gedurende de nacht bij 37 °C gestaan en een uur bij + 4 °C. Negen van de 12 proefdieren stierven. Hij vond zware perivasculaire infiltraten, verspreid voorkomend in de witte en grijze stof, diffuse gliacelproliferatie, doch géén duidelijke demyelinisaties. Ter plaatse van het steekkanaal was het weefsel necrotisch. Een beeld, totaal verschillend van de vaccine-encefalitis. Hij beschouwde deze afwijkingen als het gevolg van een lokale anafylactische reactie tengevolge van het samentreffen van het antigeen met zijn antistof in *vitro!*

Voor wij de betekenis van de bovenstaande proeven voor de menselijke pathologie bespreken, moeten wij een korte beschouwing wijden aan de histologische beelden van de experimentele allergische encefalomyelitis. De focale reacties zijn gewoonlijk perivasculair; zij bevinden zich overwegend in de witte stof. Veranderingen van de vaatwand met uittreden van vocht en witte bloedcellen predomineren; centrale necrosen en kleine bloedinkjes ontbreken vrijwel nooit. Deze veranderingen komen overeen met die in andere organen, door allergie veroorzaakt.

Demyelinisatie wordt vaak gevonden, evenals microgliacelreactie. Doch de diffuse periveneuze microgliacelfoci van de encephalitis postvaccinalis worden zeer zelden gezien (De Vries 1960).

De beelden zijn zeer verschillend. Volgens Ferraro en Roizin (1954) worden zij beïnvloed door allerlei factoren, als daar zijn: verschillende technieken, aard van het antigeen, overlevingsduur van het proefdier, diersoort en dergelijke. Zij zijn echter vergelijkbaar met de beelden van de post-infectieuze encefalitiden bij de mens: „the analogies appear very suggestive". De onderzoekers komen dan ook tot de conclusie, dat deze encefalitiden van de mens „het resultaat zijn van een allergische reactie van het centrale zenuwstelsel op antigene stimuli (Ferraro en Roizin 1957)".

Hiermede zijn we dus gekomen aan de bespreking van de betekenis van deze proeven voor de menselijke pathologie.

Wij beginnen met te vermelden, dat bij mensen aandoeningen van het zenuwstelsel zijn beschreven na het toepassen van de zogenaamde celtherapie. Jellinger en Seitelberger (1958) zagen een acute, dodelijk verlopende, demyeliniserende encefalomyelitis bij een 51-jarige man, ontstaan na de 7e inspuiting van een suspensie van hersencellen, welke afkomstig waren van het kalf.

Schwob et al. (1959) deelden de ziektegeschiedenis van een 56-jarige vrouw mede, bij wie zich na een inspuiting van een suspensie van placenta, lever, milt, ovarium en hypothalamus van schapen-embryonen, het syndroom van Guillain Barré ontwikkelde.

Het optreden van „allergische" aandoeningen van het zenuwstelsel, met hoogstwaarschijnlijk hetzelfde ontstaansmechanisme als bij het proefdier,

werd door deze therapie dus aangetoond. Zo zal ook de mogelijkheid bestaan, dat de mens tegen zijn eigen hersenweefsel auto-antistoffen maakt, met als gevolg een ontstekingsreactie in cerebro. Het vóórkomen van auto-antistoffen bij de mens is in de immunopathologie bekend: bij enkele bloedziekten tegen bloedbestanddelen, tegen spermatozoën bij de a- of oligozoospermie bijvoorbeeld. Bij cerebrale aandoeningen — uitgezonderd de multiple sclerose — heeft men er voor zover wij weten nog niet naar gezocht.

Op welke wijze moet men zich de ontwikkeling van de encefalitis indenken? Wij komen hierbij op het speculatieve terrein van de auto-antistofontwikkeling. Met betrekking tot de encefalitis zou men zich het volgende kunnen voorstellen.

Door de infectie wordt hersenweefsel beschadigd en licht veranderde eiwitten komen in de bloedbaan. Doordat zij een verandering hebben ondergaan worden zij door de antistofvormende organen niet als „zelf" herkend. De produktie van antistoffen komt op gang: deze bereiken het hersenweefsel — de bloed-liquorbarrière wordt gepasseerd — waar een reactie optreedt met de in de cel aanwezige eiwitten, wanneer deze een determinante groep met het als antigeen gewerkt hebbende veranderde herseneiwit gemeen hebben.

Voorafgaande infectieziekten of traumata zouden de hersenen kunnen „sensibiliseren".

Nog een andere verklaring kan men aanvoeren. Uit de proeven van Billingham et al. (1954) met weefseltransplantaten is af te leiden, dat tegen antigenen, die in de embryonale periode in contact komen met de antistofvormende organen, geen antilichamen worden gevormd. Dit zijn dus de antigenen van alle organen, die een verbinding met de bloedcirculatie hebben. Ontbreekt deze, zoals onder andere het geval is bij de klieren met interne secretie, de hersenen, de ooglens, dan blijven de antigenen hiervan „niet zelf"! Wordt door een ziekteproces het isolement opgeheven, dan volgt antistofvorming. Alle antigenen, die na een zekere embryonale periode gevormd worden, zijn eveneens „niet zelf". Dit zou dus ook het geval kunnen zijn met de rijpe myeline!

Nog een andere verklaring lijkt ons, althans bij de encephalitis postvaccinalis, mogelijk. Het is denkbaar, dat het vacciniavirus een determinante groep met bepaalde in de hersenen voorkomende eiwitten gemeen heeft, zodat de gevormde antistoffen zich met deze eiwitten kunnen verbinden. Een hypothese, die misschien nader dient te worden uitgewerkt! Vacciniavirus bevat fosfolipiden. Ook in hersenweefsel worden dergelijke verbindingen gevonden (o.a. Lipton cit. Alvord en Kies 1958). Roizin (cit. Alvord en Kies 1958) kon in de ontstekingshaarden een duidelijke vermeerdering van enzymen vinden, oxydasen en fosfatasen! En deze laatste geven demyelinisaties, zoals Verlinde et al. aantoonden.

Wij komen thans tot de bespreking van de argumenten, welke voor of tegen de allergische theorie zouden kunnen worden aangevoerd.

1. De encephalitis postvaccinalis als nieuwe ziekte.
   Ook hier zou men kunnen aanvoeren, dat zij slechts schijnbaar nieuw is. Wanneer zij echter werkelijk nieuw zou zijn, dan nog zou dit met de allergische theorie kunnen worden verklaard.
   HUTTER (1930, 1952) immers bracht de encephalitis postvaccinalis in verband met de grote vermindering van de zuigelingensterfte, waardoor „allerlei individuen met minderwaardige constituties in leven worden gehouden". Uit deze groep zouden de slachtoffertjes voortkomen. Allergie kan een uiting zijn van een dergelijke constitutie.
   Lijnrecht tegenover de mening van HUTTER staat die van VAN BOUWDIJK BASTIAANSE: „Het zijn juist de beste en gezondste kinderen, die encephalitis postvaccinalis krijgen".
2. Ter ondersteuning van de vaccinevirus-theorie zou de vondst van het virus in hersenen en (of) liquor van grote betekenis zijn. Hetzelfde geldt voor de activeringstheorie met betrekking tot het aantonen van de commensaal.
   Voor de allergische theorie zou van betekenis zijn het aantonen van een antigeen, dat bij proefdieren dezelfde afwijkingen doet ontstaan als die van de encephalitis postvaccinalis bij de mens.
3. Voor de verklaring van het grote verschil in frequentie na primo- en revaccinaties mogen wij verwijzen naar de theorie van VAN BOUWDIJK BASTIAANSE en de publikatie van PUNTIGAM en DAIMER op blz. 256 e.v. weergegeven.
4. De plaatselijke groep- of haardvorming laat zich alleen verklaren voor zover het familiaire gevallen betreft. De „allergische constitutie" komt familiair voor en is erfelijk. Aangezien zij zich op zeer jonge leeftijd minder uit dan op oudere, laat zich op deze wijze de leeftijdsdispositie misschien verklaren. Nog moge worden medegedeeld, dat nòch onder de encephalitis postvaccinalis-patiënten zelf, nòch onder hun familieleden een belasting met allergische aandoeningen werd gevonden (KEUTER 1959, DE VRIES 1960). Ook wij vonden deze niet.

## Slotbeschouwing

Wanneer wij thans onze eigen visie moeten geven over de aetio-pathogenese van de encephalitis postvaccinalis, dan beginnen wij met op te merken, dat het een zelden voorkomend ziektebeeld betreft, dat nog zeldzamer wordt, wanneer men hieronder uitsluitend de microglia-encefalitis verstaat. Het moet dan wel een zeer speciale constellatie zijn, die voor een dergelijke zeldzaamheid verantwoordelijk moet worden gesteld.

De vele besproken argumenten — naar volledigheid werd niet gestreefd — pleitend vóór of tegen een theorie, maken ons niet veel wijzer.

Ons inziens zijn de hieronder volgende feiten en overwegingen voor de verklaring van het ontstaan belangrijk.

a. Het is aangetoond, dat de eigenschappen van vacciniavirus onder bepaalde omstandigheden veranderen. Met de mogelijkheid van een wisselende neuropathogeniteit moet rekening worden gehouden.
b. Immuniteit tegen dit virus doet de frequentie verminderen.
c. Bij virologisch onderzoek van hersenen van aan encephalitis postvaccinalis overleden patiënten is het tot nu toe slechts gelukt, het vacciniavirus te isoleren.
d. Ernst de Vries kent, op grond van zijn vergelijkend pathologisch-anatomisch onderzoek, aan pokkenvirussen een speciale betekenis toe bij het ontstaan van de microglia-encefalitis.
e. Het is éénmaal gelukt, het histologisch vrijwel identieke beeld van de menselijke encephalitis postvaccinalis in de dierproef te verwekken.
f. Het is niet gelukt het resultaat van bovengenoemde proef te reproduceren.
g. Allerlei exogene en endogene factoren spelen een rol bij het verwekken van de experimentele allergische encefalomyelitis.
h. Het is mogelijk, dat het vacciniavirus onder bepaalde omstandigheden als adjuvans werkt.

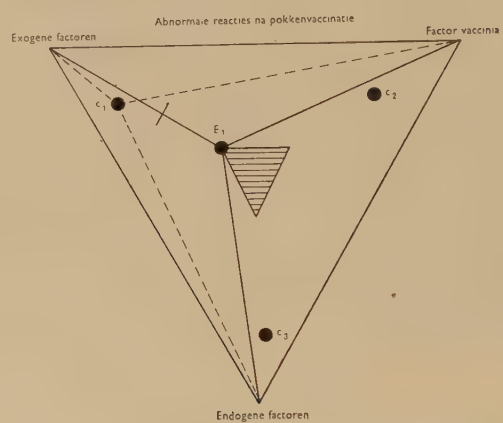



*Fig. 23*

Uit a t/m d en h blijkt de belangrijkheid van het vacciniavirus als factor.

Punt e laat zien, dat het samenspel tussen twee virussen uitermate belangrijk kan zijn.

Het onder f vermelde zou kunnen wijzen op een invloed van individuele en constitutionele factoren. Het belang van deze factoren is vastgesteld in de dierproeven, welke tot doel hadden een experimentele allergische encefalomyelitis te verwekken.

Een abnormale reactiewijze, als uiting van een speciale constitutie, heeft voor de aetio-pathogenese mogelijk betekenis, evenals dit het geval is voor bepaalde exogene factoren.

Naar onze mening wijzen de uitkomsten van ons epidemiologisch onderzoek en de resultaten in het laboratorium behaald erop, dat het geen zin heeft één bepaalde factor voor het ontstaan van encephalitis postvaccinalis speciaal verantwoordelijk te stellen.

De ziekte is het resultaat van een speciale constellatie, waarin de belangrijkheid van één factor, voor de aetiologie zowel als voor de pathogenese, van geval tot geval wisselend is.

Onze visie over het ontstaan van de encephalitis postvaccinalis hebben wij in fig. 23 trachten vast te leggen.

De gelijkzijdige driehoek stelt het gebied voor, waarin alle abnormale reacties of complicaties van de pokkenvaccinatie worden aangegeven.

Zij zijn het gevolg van de gecombineerde inwerking van drie groepen van factoren, welke aan de hoekpunten van de driehoek zijn geplaatst.

In het midden is een klein gearceerd gebied aangebracht, het gebied, waarin *ook* de encephalitis postvaccinalis als complicatie wordt aangegeven. Het kleine oppervlak van dit gebied illustreert de zeldzaamheid van deze complicatie.

Elke abnormale reactie of complicatie wordt aangegeven door een punt, waarvan de plaats bepaald wordt door de grootte van de invloed, welke de afzonderlijke factoren op het ontstaan hebben gehad. Van deze grootte is de afstand tot de hoekpunten een maat, met dien verstande, dat de afstand omgekeerd evenredig is met de grootte van de invloed.

De afstand wordt in een stippellijn aangegeven, wanneer het andere complicaties betreft, dan de encephalitis postvaccinalis. In het laatste geval wordt de lijn getrokken. (Terwille van de duidelijkheid zijn in de tekening de stippellijnen voor $C_2$ en $C_3$ niet aangebracht.)

In de tekening zijn de volgende voorbeelden aangegeven:

$C_1$ : Overwegende invloed van exogene factoren. Bijvoorbeeld een vertraagde ontwikkeling van de pokpuist door lage temperaturen.

$C_2$ : Overwegende invloed van het vaccin. Bijvoorbeeld een vertraagde ontwikkeling van de pokpuist door gebruik van een weinig potent vaccin.

$C_3$ : Overwegende invloed van endogene factoren. Bijvoorbeeld vertraagde genezing, en uitbreiding van de pokpuist met generalisatie bij hypogammaglobulinemie.

$E_1$ : Encephalitis postvaccinalis, bij het ontstaan waarvan exogene invloeden de grootste rol hebben gespeeld.

Het zwaartepunt van de driehoek is de plaats voor die complicaties of abnormale reacties, bij het ontstaan waarvan alle groepen een gelijke rol hebben gespeeld.

De plaats van een abnormale reactie casu quo complicatie is eerst bepaald wanneer alle drie lijnen getrokken zijn. Dit geeft aan, dat altijd alle drie factoren een rol spelen. In één van de lijnen nu is een dwarsstreep getrokken: de invloed, uitgaande van een bepaalde factor is onderbroken. De encephalitis postvaccinalis ontstaat niet.

# HOOFDSTUK V

## PROFYLAXE

### De profylaxe van encephalitis postvaccinalis met vaccinia-gammaglobuline

*La variole comme l'amour n'épargne personne.*
Frans middeleeuws gezegde.

Wij zullen in dit hoofdstuk twee onderwerpen behandelen.

Het eerste betreft de contra-indicaties van de inenting, speciaal die met betrekking tot de encephalitis postvaccinalis. Het hoofdonderwerp hierbij is de selectie van de te enten personen. Wij zullen hiervoor enkele regels geven, welke ingesteld zijn op de praktijk.

Het tweede betreft de eigenlijke profylaxe, die tot doel heeft de encephalitis postvaccinalis bij de enteling te voorkómen.

### Selectie

*Tijdelijke contra-indicaties*

Deze kunnen betrekking hebben op de enteling zelf (conditie), of op de uitwendige omstandigheden.

*De conditie van de enteling*

Hierover hebben wij in het voorafgaande reeds geschreven, zodat wordt volstaan met de vermelding van de conclusie:

Van de inenting moeten tijdelijk worden uitgesloten allen die, om welke reden ook, in een slechte conditie verkeren (bijvoorbeeld ten gevolge van reconvalescentie, oververmoeienis of een kortgeleden plaatsgehad hebbend trauma capitis). Wij verwijzen naar de hierover handelende gedeelten in Hoofdstuk III. In principe geldt deze tijdelijke contra-indicatie zowel voor de primo- als voor de revaccinatie. In het laatste geval is zij echter zeer relatief. Men zal immers des te eerder tot revaccinatie overgaan naarmate de voorafgaande vaccinatie korter geleden heeft plaatsgehad, of naarmate er reeds meer malen met succes was gevaccineerd. (Zie biologische en administratieve revaccinatie.)

*De uitwendige omstandigheden*

De argumenten, welke vroeger aanleiding waren tot het advies, in de voorjaarsmaanden niet in te enten, hebben hun geldigheid verloren. Met meest gunstige en meest ongunstige maanden houdt men geen rekening meer.

De vaccinatie zullen wij uitstellen, wanneer er een epidemie(-tje) heerst van de een of andere infectieziekte.

Ook dit werd elders uiteengezet en wij brengen het gebeurde in een dorpje in Groningen (kaart 5) in herinnering.

*Blijvende contra-indicaties*

Hierover hebben wij uitvoerig gesproken bij de behandeling van de endogene dispositie, zodat wij volstaan met het recapituleren van enige conclusies. In het algemeen bestaan er voor de gezonde zuigeling geen contra-indicaties, wanneer op de leeftijd van 3 maanden geënt wordt. Met name achten wij het vóórkomen van neurologische en psychiatrische aandoeningen in de familie-anamnese geen bezwaar, ook niet wanneer het een encephalitis postvaccinalis van een broer of zuster betreft. Misschien zal men bij deze jonge kinderen rekening moeten houden met een cerebraal geboortetrauma (zie echter onze mededeling op blz. 158). Moeten wij een zuigeling inenten die stuipen heeft gehad, dan vaccineren wij alléén wanneer er noodzaak is; een voorbeeld gaven wij op blz. 62.

Voor oudere entelingen gelden de volgende regels:

a. De primovaccinatie behoort slechts in uiterste noodzaak te worden verricht in het geval dat de enteling behoort tot de categorie, die de volksmond met de naam „kneusjes" betitelt en wanneer hij afkomstig is uit een familie, waarvan de gezinsleden onophoudelijk sukkelen (blz. 149). Wat „uiterste noodzaak" is, zal iedere vaccinateur voor zichzelf moeten uitmaken.
b. Een degeneratieve, dysrafische habitus bij een gezonde enteling uit een gezonde familie, is géén contra-indicatie.
c. Een doorgemaakte meningitis, poliomyelitis of encephalitis postvaccinalis is evenmin een contra-indicatie voor de (her-)inenting.
   Met betrekking tot encefalitiden van andere oorsprong wordt naar gelang van de omstandigheden gehandeld.
d. Voor wat betreft de tijdelijk verkregen dispositie, zoals ingeval van traumata capitis, moge verwezen worden naar blz. 187 e.v. (de conditie).

## Profylaxe

Ofschoon de aetiologie onbekend is, kan men op grond van bepaalde inzichten profylactische maatregelen aanbevelen. Veel belangrijker is nog, dat men dit kan doen aan de hand van enkele vaststaande epidemiologische ervaringsfeiten.

Wij zullen achtereenvolgens de volgende profylactische maatregelen behandelen:

1. het gebruik van bepaalde vaccines;
2. het toepassen van een bepaalde inentingstechniek;
3. het voorschrijven van een leefregel in de periode, volgende op de vaccinatie;
4. het toedienen van leverextract en van vitamine B 12;
5. het verrichten van de vaccinatie op de meest geschikte leeftijd;
6. het opwekken van een basis-immuniteit.

### *Profylaxe door gebruik van bepaalde vaccines*

Hierover slechts enkele opmerkingen en een recapitulatie, daar het onderwerp uitvoerig werd besproken.

De veronderstelling van HERZBERG, dat lange bewaarduur van een vaccine een gunstige invloed zou kunnen hebben op de encefalitisfrequentie, werd door ons op blz. 235 beschreven experiment niet bevestigd. Een definitieve conclusie kon echter niet worden getrokken in verband met onze kleine getallen.

Of het gebruik van „niet gewebepathogene" vaccines een verminderde frequentie ten gevolge kan hebben is onbekend.

Uit andere motieven — minder onaangename bijverschijnselen van de vaccinatie bijvoorbeeld — zou de invoering van een dergelijk vaccin overweging verdienen.

Van het gebruik van primair bacterievrije lymfen, op welke wijze ook geproduceerd, is volgens onze huidige kennis geen vermindering van de encefalitisfrequentie te verwachten.

Welk resultaat de invoering van het geformaliniseerde vaccin (NÉLIS–LAFONTAINE, RAMON) onder andere in Frankrijk heeft gehad, is ons onbekend. Theoretisch lijkt ons deze methode niet overtuigend gefundeerd.

### *Profylaxe door middel van de inentingstechniek*

Ook hierover slechts enkele opmerkingen.

Encephalitis postvaccinalis is voorgekomen zowel na gebruik van de scratch- of multiple pressure-methode als na intracutane of subcutane enting met levende vaccines. Bekend is, dat de frequentie na de subcutane enting even groot is als die na de scratch-techniek (BERGER en PUNTIGAM 1955, BERGER 1955).

Ook in Nederland werden geen verschillen gevonden tussen deze laatste en de multiple pressure-methode. Zowel bij de landstrijdkrachten, waarbij „de scratch" wordt toegepast, als bij de marine, waar de multiple pressure wordt gevolgd, bedraagt de frequentie na primovaccinatie 1 op $\pm$ 4000.

Hoogstwaarschijnlijk oefent het *aantal* krasjes dat men aanbrengt evenmin invloed uit; exacte gegevens zijn echter niet beschikbaar. Op theoretische overwegingen is een invloed niet te verwachten.

Het vaccineren „en masse" doet de frequentie stijgen. Elke inenting dient als een „individuele" te geschieden.

Er zijn aanwijzingen, dat de combinatie van de pokkenvaccinatie met andere profylactische inoculaties ongunstig werkt. Deze handelwijze wordt door ons, althans bij de primovaccinatie, altijd als een kunstfout beschouwd. Voor de biologische revaccinatie zien wij hierin minder bezwaren.

Het is niet te verwachten dat de plaats van inenting enige invloed op de frequentie zou kunnen uitoefenen.

De vaccinatie dient met schoon, goed gesteriliseerd materiaal te gebeuren. Het is niet onmogelijk dat met een „vuile vaccinostyle" een ander virus mede wordt ingebracht.

### *Profylaxe door het voorschrijven van een leefregel*

Evenals vele anderen hechten wij grote waarde aan een minstens $2^1/_2$ week durende periode na de primovaccinatie, waarin de enteling geestelijke en lichamelijke (over-)vermoeidheid moet voorkómen. De nadruk worde gelegd op voldoende rust en voldoende slaap. Zware sport worde verboden. De overwegingen, welke tot dit voorschrift hebben geleid, mogen als bekend worden verondersteld.

Sinds wij enkele zwaar verlopende gevallen van encephalitis postvaccinalis hebben gezien in aansluiting aan een zonnebad, geven wij onze entelingen, evenals KUNDRATITZ (1953), het advies in bedoelde periode de zon zoveel mogelijk te mijden.

Een speciale voeding zou volgens sommigen invloed kunnen uitoefenen: een zoutloos, vleesvrij en vitaminerijk dieet wordt dan aanbevolen. In verband hiermede wijzen wij op de op blz. 213 beschreven voedingsexperimenten van SCHNEIDER et al. (l.c.), waarbij toevoeging van vitamine $B_{12}$ aan het dieet, de frequentie van de experimentele allergische encefalitis bij bepaalde soorten proefdieren deed stijgen. Wij schrijven geen speciale voeding voor. Alcoholgebruik dient echter zoveel mogelijk te worden beperkt.

### *Profylaxe door het toedienen van leverextracten en vitamine $B_{12}$*

Door DROGENDIJK werd indertijd het gebruik van pernaemon als profylacticum tegen encephalitis postvaccinalis voorgesteld. Wij zullen hier nader op ingaan, aangezien door de vele propaganda, die voor deze profylaxe is gevoerd, het leverpreparaat nog steeds hiervoor wordt gebruikt. DROGENDIJK baseerde zijn voorstel op de door VERLINDE genomen proeven, door ons op blz. 212 e.v. beschreven. Verondersteld werd dat voor de ontwikkeling van het proces van de encephalitis postvaccinalis een stoornis in de ontgiftende werking van de lever van grote betekenis zou zijn. VERLINDE gebruikte het pernaemon als *therapeuticum* bij een door hem opgewekte encefalitis, die weliswaar postvaccinaal werd genoemd, doch die histopathologisch niet op de encephalitis postvaccinalis van de mens geleek! Desondanks meende DROGENDIJK het leverpreparaat als profylacticum te kunnen aanbevelen: 1949, 1950 a en b, 1954 a en b, 1957 a, b en c, 1958. In 1958 meldde hij echter een geval met duidelijke cerebrale verschijnselen, hoogstwaarschijnlijk een encephalitis postvaccinalis — lumbaalpunctie werd helaas niet verricht — bij een 18-jarige.

DROGENDIJK had toen ruim 300 primovaccinaties verricht, gecombineerd met deze profylactische inspuiting. Wij menen de pernaemonprofylaxe dan ook niet te moeten aanbevelen.

De eventuele werking van het leverpreparaat werd toegeschreven aan vitamine $B_{12}$. In 1953 beval KEUNING, op theoretische gronden, het gebruik van dit vitamine aan bij neurotrope infecties. Zenuwcellen hebben een intensieve nucleoproteïnestofwisseling; het vitamine $B_{12}$ is een stimulans hiervoor. Wij hebben ons afgevraagd of dan ook niet de nucleoproteïnestofwisseling van het neurotrope virus gestimuleerd zou kunnen worden,

Overigens verwijzen wij opnieuw naar de dierproeven van SCHNEIDER et al.

*Profylaxe door de inenting te verrichten op de gunstigste leeftijd*

Was men vroeger gewoon om na de 6e maand in te enten, thans wordt officieel aanbevolen de vaccinatie in de 7e of 8e week te verrichten.

KAISER (1948 b) is over deze inentingen op de leeftijd van 2 maanden niet enthousiast. Ook wij zijn dit niet; wij vinden op deze leeftijd allerlei complicaties, die wij vroeger niet meenden te zien, zoals het conflueren van pokpuisten op de entplek, tot rijksdaaldergrote plekken toe, en vaccinia generalisata. Wij hebben ons afgevraagd of dit samen zou kunnen hangen met het feit, dat in de eerste 2–3 maanden de gammaglobulineproduktie van het kind nog niet op gang is gekomen. Het gehalte van deze stof in het bloed, dat bij de geboorte zelfs hoger kan zijn dan dat van de volwassene, daalt gestadig en heeft omstreeks de 2e–3e maand het dieptepunt bereikt.

Verder zijn wij er niet van overtuigd, dat de op de leeftijd van 2 maanden geproduceerde immuniteit even solide is als die, welke bijvoorbeeld op de leeftijd van 6 maanden wordt verkregen.

DOORSCHODT (l.c.) vond reeds dat zuigelingen, in het eerste levenskwartaal ingeënt, vergeleken met de ouderen, een lagere titer van hemagglutinatieremmende antistoffen produceerden. Het is dus mogelijk, dat men met een korter durende immuniteit rekening moet houden. Indien dit zo is, loopt men de kans dat, wanneer men later met een biologische revaccinatie meent te doen te hebben, dit een administratieve blijkt te zijn. Met de gevaren van een encephalitis postvaccinalis! Ons inziens bestaat de mogelijkheid, dat met de gepropageerde methode bij de latere revaccinatie juist de kans op encephalitis postvaccinalis, die men had trachten te vermijden door zo jong in te enten, wordt vergroot. Het is onze ervaring dat in ons land géén aandacht wordt besteed aan de profylaxe van de revaccinatie-encefalitis. Het is daarom, dat wij er hier de aandacht op vestigen.

*Profylaxe door het opwekken van een basis-immuniteit*

Gebruikmakend van het vaststaande ervaringsfeit, dat de frequentie van encephalitis postvaccinalis na revaccinatie (1 : 50.000 — 1 : 100.000) veel kleiner is dan die na primovaccinatie (1 : 3000) kan men zich de vraag stellen of het mogelijk is, deze laatste als een revaccinatie te doen verlopen. Wij hebben op blz. 248 gezien, dat dit het geval is, wanneer de enteling op een voor hem ongevaarlijke wijze een basis-immuniteit verkrijgt.
Dit zou kunnen gebeuren:

a. actief; b. passief.

Op actieve wijze wordt de basis-immuniteit verkregen door het inspuiten van geïnactiveerde vaccines. Of dit geheel ongevaarlijk is, zoals men a priori aanneemt, weten wij niet. Men ziet immers ook encefalitiden na inspuitingen van dode vaccinsoorten (onder andere tegen tyfus, cholera, paratyfus en andere) optreden.

Bij de tweede methode, die wèl ongevaarlijk is, wordt de immuniteit verkregen door een inspuiting met vaccinia-gammaglobuline. Dit wordt bereid uit bloed, dat 3–6 weken na een vaccinatie, waarop met een primo- dan wel versnelde reactie werd gereageerd, wordt afgenomen. Wij hebben met dit vaccinia-gammaglobuline bij militairen een proef op grote schaal kunnen nemen, hiertoe in staat gesteld door de Gezondheidsorganisatie T.N.O. en de Inspecteur van de Militair Geneeskundige Dienst, met toestemming van de Minister van Defensie.

Deze proef gaan wij thans beschrijven.

## Onderzoek betreffende de waarde van gammaglobuline, afkomstig van vacciniareconvalescenten, als profylacticum tegen meningo-myelo-encephalitis postvaccinalis, na enting van pokstof in rekruten

### *Inleiding*

Reeds in 1895 zagen Hlava en Honl, dat schoolkinderen, die zij profylactisch met 3–10 ml (vaccinia-) kalver-immuunserum hadden ingespoten, geheel of gedeeltelijk ongevoelig werden voor een vaccinia-infectie.

Veel experimenteel werk is over deze passieve immunisatie tegen vaccinia gedaan.

Gastinel (1913) toonde aan, dat konijnen na een intraveneuze injectie met konijne-immuunserum ongevoelig voor vaccinia konden worden. Het resultaat hing af van de ingespoten hoeveelheid. Verhoudingsgewijs kleine hoeveelheden van bijvoorbeeld 3 ml bleken nog effect te kunnen hebben (Andrewes 1929). Immuunseruminjecties, toegediend vóór de inoculatie met vaccine, bleken effectiever te werken dan die, welke er na werden gegeven (Andrewes 1929, Green en Parker 1942).

De duur van de verkregen bescherming was van 5 (Vieuchange 1939 a en b) tot 7 dagen (Andersen 1937). Werd het immuunserum nà de vaccinia-infectie ingespoten, dan ging het beschermende effect verloren, wanneer men hiermede langer dan 24 uur wachtte (Vieuchange). Deze vondsten werden onlangs bevestigd door Bénard et al. (1957 a en b), die het immuunserum vervingen door immuungammaglobuline.

Op de vergadering van de Gezondheidsraad van 20 juni 1947 deed Van Bouwdijk Bastiaanse het voorstel, personen boven de 21 jaar, die een primovaccinatie moesten ondergaan, vooraf passief te immuniseren door inspuiting van bloed van recent gevaccineerden. Reeds eerder had Drogendijk (1939) verondersteld, dat een inspuiting van vaccine-immuunserum, gelijktijdig met de vaccinatie toegediend of kort te voren, de kans op een encefalitis zou kunnen verminderen.

Besloten werd hiervoor vaccinia-gammaglobuline te gebruiken, dat echter niet verkrijgbaar was. Het gelukte Van Bouwdijk Bastiaanse een militair arts voor de kwestie te interesseren. Deze kon onder rekruten 24 donors vinden. De eerste bescheiden voorraad werd nu door het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandsche Roode

Kruis [1]) vervaardigd. VERLINDE en SPAANDER (1949) toonden aan, dat dit vaccinia-gammaglobuline tegenover vacciniavirus ongeveer 25 maal werkzamer was dan normaal gammaglobuline.

De eerste primovaccinatie, onder vaccinia-gammaglobuline-bescherming uitgevoerd, werd door VAN BOUWDIJK BASTIAANSE op één van zijn (volwassen) zoons verricht.

Toen in 1951 massa-revaccinaties te Tilburg noodzakelijk bleken, was de tijd gunstig voor het verkrijgen van een grotere voorraad. Voor een proefneming moest nu nog een voldoend groot aantal proefpersonen worden gevonden. De hulp van militaire instanties werd hiervoor ingeroepen.

In 1953 werd door de Staten-Generaal aangenomen de wet „Immunisatie Militairen" (Wet van 7 augustus 1953, Staatsblad 432), die de verplichting van militairen regelt ten opzichte van verschillende inentingen. In het algemeen is de Minister van Defensie gebonden aan adviezen van een bij dezelfde wet ingestelde Commissie, de zogenaamde Commissie artikel 3.2. Op verzoek van de Minister stelde deze commissie een reeks voorwaarden en eisen op, waaronder de primovaccinatie kon worden verricht. Men vindt ze in bijlage 1 aan het eind van deze studie. Bijlage 2 is een afschrift van de legerorder, waarin enkele uitvoeringsbepalingen voor de militaire commandanten zijn vastgelegd.

Toen nu in het leger en de luchtmacht op grote schaal tegen pokken zou worden gevaccineerd, richtte de Gezondheidsorganisatie T.N.O. tot de Minister van Defensie het verzoek, het vaccinia-gammaglobuline hier te mogen beproeven bij de primovaccinatie van rekruten. De Minister verleende hiertoe toestemming na ingewonnen advies van bovengenoemde commissie. De inspuiting zou alleen op basis van vrijwilligheid kunnen gebeuren.

### *Voorbereiding*

Alvorens het vaccinia-gammaglobuline kon worden gebruikt waren de volgende vragen nog te beantwoorden.

1. Brengt gammaglobuline het virus van de serumhepatitis over?
2. Wordt een ongunstige invloed uitgeoefend op de ontwikkeling en (of) op de duur van de immuniteit?
3. Op welk tijdstip dient de inspuiting te gebeuren?
4. Hoeveel moet men inspuiten?

Ad 1. Voor zover ons bekend werd in de literatuur slechts één geval beschreven, waarbij na inspuiting met menselijk normaal-gammaglobuline serumhepatitis optrad (COCKBURN et al. 1951). Men kan echter dit geval beter toeschrijven aan de wijze van inspuiten, namelijk aan een besmette naald of spuit!

Sinds COCKBURN's publikatie is de produktiemethode van gammaglobuline veranderd. De feiten wijzen erop, dat toediening van gammaglobuline, volgens het zogenaamde „cold ethanol process" bereid geen gevaar

[1]) Toenmalig hoofd DR. J. SPAANDER.

voor serumhepatitis inhoudt (onder andere experimenten van MURRAY en RATNER 1953).

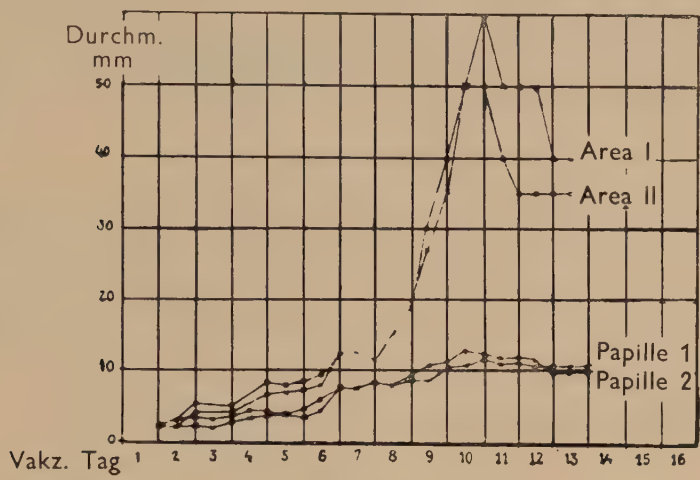



*Fig. 24*

Huidreacties na vaccinatie bij twee kleuters. Ontleend aan VON PIRQUET (1907), Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie.
Local reactions after primary vaccination in two pre-school children. After VON PIRQUET (1907), Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie.

Ad 2. GISPEN et al. (1956) gingen bij vrijwilligers de ontwikkeling na van neutraliserende antistoffen na een primovaccinatie „met en zonder vaccinia-gammaglobuline", waarbij gebruik werd gemaakt van een reeds eerder door GISPEN (1953) uitgewerkte techniek (titratie op het chorio-allantoisvlies van het bebroede eende-ei). Het vaccinia-gammaglobuline werd 0–3 dagen tevoren ingespoten. Zij vonden, dat 1–6 ml 16 % geen invloed uitoefende op de actieve vorming van antistoffen. Met 12 ml gelukte het bij één van 3 personen de ontwikkeling van de primaire pokpuist tegen te gaan, waarbij ook geen actieve antistoffen aantoonbaar waren. Tien weken later „gerevaccineerd" reageerde hij dan ook met een primaire pokpuist. De andere 2 toonden een normale antistofvorming en een plaatselijke reactie, die wat sneller verliep, met zeer geringe algemene verschijnselen. Bij revaccinatie, respectievelijk $7^1/_2$ en 10 maanden later, trad bij beiden een „immediate reaction" op.

Een hoeveelheid van 2 ml vaccinia-gammaglobuline bleek zeker geen invloed te hebben op de vorming van antistoffen; deze zal waarschijnlijk evenmin invloed uitoefenen op de duur van de immuniteit. Bij 113 militaire vrijwilligers, die voor hun uitzending naar de tropen onder bescherming van 2 ml vaccinia-gammaglobuline waren ingeënt en daar 7 maanden later werden gerevaccineerd, was alleen een „immediate reaction" aantoonbaar.

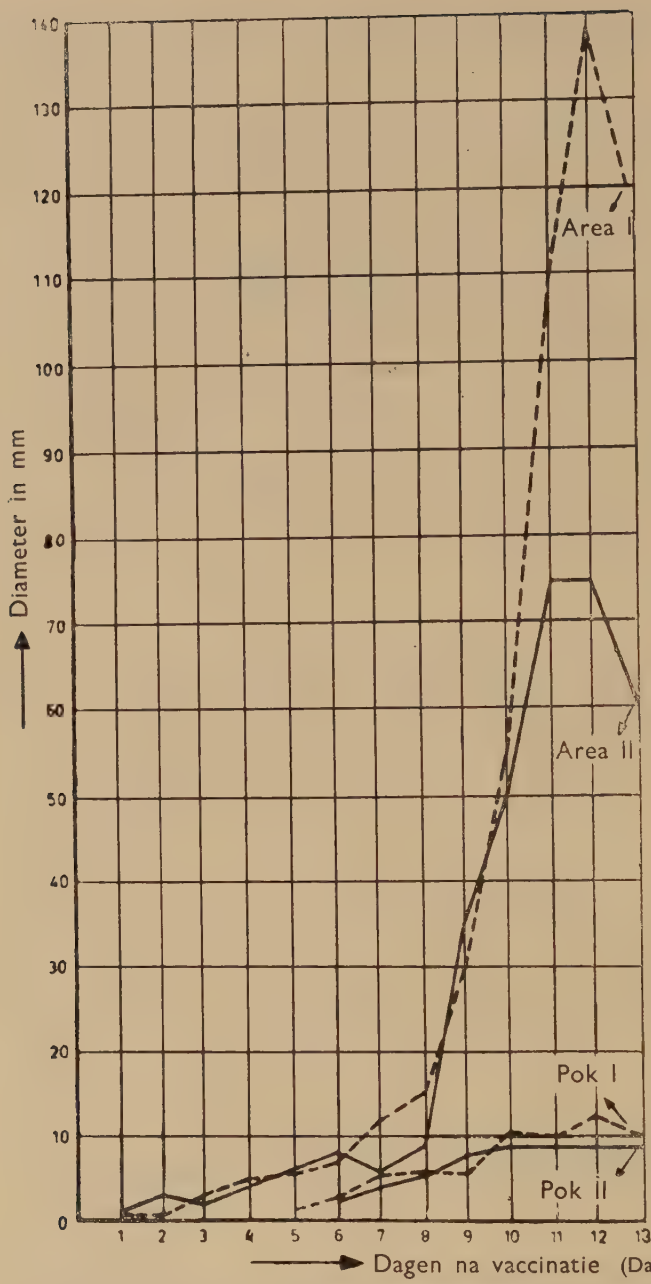



*Fig. 25*

Huidreacties na vaccinatie bij twee volwassenen, die met 2 ml gammaglobuline zijn voorbehandeld.
Local reactions in two adults after primary vaccination with simultaneous administration of 2 ml vaccinia-gammaglobulin.
Pok means vesicle.

Bij een groep van 10 militaire verpleegsters, die gelijktijdig met de inenting 2–4 ml hadden gekregen, werd de plaatselijke reactie van dag tot dag nagegaan. De grafische weergave van dit reactieverloop toonde geen bijzondere afwijkingen, zoals uit de figuren 24 en 25 te zien is.

Ook de algemene reactie toonde weinig verschillen met die na een primovaccinatie zonder vaccinia-gammaglobuline.

Bij grotere hoeveelheden zouden verschillen als boven aangegeven wel kunnen voorkomen.

Ad 3. Uit praktische overwegingen werd besloten, de toediening gelijktijdig met de enting te doen geschieden.

Ad 4. Dezelfde overwegingen deden de in te spuiten hoeveelheid op 2 ml bepalen.

### *De proefopzet*

Een gedeelte van de entelingen zou worden geïnjiceerd met vaccinia-gammaglobuline (gammagroep), een ander even groot aantal met een placebovloeistof (placebogroep).

De personen, bij wie het onderzoek werd verricht, moesten op a-selecte wijze worden aangewezen.

Bij de bespreking van de proefopzet met de statisticus werd ervan uitgegaan, dat vaccinia-gammaglobuline geen ongunstige werking zou hebben op het beloop van de reactie en evenmin met betrekking tot het ontstaan van de complicerende encefalitis.

De argumenten voor dit uitgangspunt waren:

1. Een ongunstige werking van normaal-gammaglobuline, toegediend ter voorkóming van mazelen, poliomyelitis en hepatitis infectiosa, is niet beschreven.
2. Greenberg et al. (1955 b) zagen bij kinderen, lijdende aan een door normaal - gammaglobuline gemitigeerde mazelen, vrijwel geen complicerende encefalitis optreden.
3. De door Gispen et al. genomen experimenten wijzen op een mitigerende invloed.

Van de inspuiting van de placebo werd generlei effect verwacht (Hammon et al. 1953).

Bij de schatting van de duur van de proef kwamen wij voor de moeilijkheid te staan, dat de frequentie van encephalitis postvaccinalis bij de jonge volwassene nergens in de literatuur wordt vermeld!

Nog in 1946 schreef Th. Müller naar aanleiding van zijn ervaring bij militairen: „Ebenso bekannt ist die Tatsache dasz Erwachsene kaum je an Encephalitis post vaccinationem erkranken". Ook Kaiser en Reuss deelden in 1953 nog deze mening. De algemeen bekende frequentie van 1 op 3000–4000 is die van kleuters.

Wij beschikken echter over een min of meer bruikbaar gegeven.

Tijdens de Indië-periode 1945–1949 werden bij militairen op ongeveer 100.000 primovaccinaties 35 gevallen bekend; dit is 1 op 3000. Deze frequentie werd als maatstaf aangehouden.

Het aantal primovaccinaties onder de lichtingen werd geschat op 60–70 %. Hiermede rekening houdend werd de duur van de proef op ongeveer 3 jaar geschat.

Gezien de aard van de proefneming moest zo spoedig mogelijk een verantwoorde conclusie worden getrokken. Hiertoe werden de in opeenvolging binnenkomende gegevens van tijd tot tijd met de sequente methode geanaliseerd. Voor een goede werkzaamheid van vaccinia-gammaglobuline werd als criterium aangenomen, dat bij toepassing ervan de frequentie van encephalitis postvaccinalis tot op 1/3 of minder moest worden gereduceerd.

Op het vervaardigde sequente schema komen wij terug.

## *De uitvoering*

### 1. *Het aanleggen van een nieuwe voorraad vaccinia-gammaglobuline*

De oude voorraad was uitgeput. Aan ge(re-)vaccineerde personen echter was bij het leger geen gebrek; er werd dus een beroep gedaan op vrijwilligers. In het begin zeer langzaam, soms flesgewijs, later sneller en in grotere hoeveelheden, kwam het bloed binnen [1]). Thans is het afnemen van bloed een routine-aangelegenheid.

De vaccinia-gammaglobuline werd in een oplossing van 16 % gebruiksklaar afgeleverd in ampullen met 2 ml inhoud. Uit het bloed van 1 donor konden minstens 2 ampullen worden bereid.

De verschillende porties welke in gebruik zijn geweest, waren niet geheel aan elkaar gelijk voor wat betreft hun gehalte aan antistoffen.

Om een indruk te geven volgen enkele voorbeelden.

Batch No. 8: log. neutralisatie-index ten opzichte van vacciniavirus: 3. Hemagglutinatieremming (H.A.R.) t.o.v. influenza-A: 1 : 1024.

Batch No. 12 / Batch No. 13: log. neutralisatie-index t.o.v. vacciniavirus: 2.8. H.A.R. t.o.v. influenza-A: 1 : 1024.

Batch No. 14: log. neutralisatie-index t.o.v. vacciniavirus: 4. H.A.R. t.o.v. influenza-A: 1 : 2048.

De tyfus-H-agglutinatie varieerde van 1 : 100 tot 1 : 500.
De 0-agglutinatie van negatief tot 1 : 500.

De titer van de neutraliserende antistoffen tegen het poliomyelitisvirus type I varieerde van 1 : 64 tot 1 : 256 en was tegen type II en type III vrij constant, dat wil zeggen regelmatig meer dan 1 : 1024.

Wij hebben niet kunnen nagaan of dit verschil in antistoffen enige invloed heeft uitgeoefend op het verloop van de proef.

---

[1]) Dit begin veroorzaakte het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandsche Roode Kruis vele moeilijkheden samenhangend met de produktie. Grote dank zijn wij verschuldigd aan de heer H. F. STALLMAN, arts, plv. directeur en DR. H. W. KRIJNEN, biochemisch adjunct-directeur.

2. *De placebo*

De produktie hiervan geschiedde in het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid [1]) te Utrecht, volgens het onderstaand recept:

| | | |
|---|---|---|
| gelatine | 20 | gr |
| glucose | 20 | gr |
| NaCl | 5,5 | gr |
| Aq. dist. | 1000 | ml |

De pH lag tussen 6,8 en 7,0.

Deze gelatine-glucose-oplossing, vrijwel van dezelfde kleur als de gammaglobuline, werd eveneens in ampullen van 2 ml afgeleverd, zodanig dat het slechts voor ingewijden door middel van een code mogelijk was, een onderscheid te maken.

Degenen, die de injecties uitvoerden of de latere reacties beoordeelden, waren met deze code niet bekend.

3. *De code*

Op drie manieren kon men van de etiketten aflezen met welke soort ampul men te maken had.

Het onderscheid was aangebracht in het nummer, later ook in de verstrijkingsdatum.

a. Het nummer.

In de aanvang van het onderzoek werd uitsluitend afgegaan op de laatste 3 cijfers, zoals het hieronder volgend voorbeeld laat zien:

001– 500, 1001–1500, 2001–2500 en zo vervolgens waren ampullen, gevuld met placebo-vloeistof. Kortheidshalve zullen wij deze placebo's noemen.

501–1000, 1501–2000, 2501–3000 en zo vervolgens waren ampullen, met vaccinia-gammaglobuline gevuld. Wij zullen deze gamma's noemen.

b. Het verschil in getalgrootte.

Bij het groter worden van de getallen, door het nummer aangegeven, het eerst na het bereiken van de 5 cijfers, werden er bij het noteren fouten gemaakt. Er bleken nummers te worden opgeschreven, die niet waren uitgegeven.

Dit gaf aanleiding om een tweede onderscheid aan te brengen: het getal van de gamma's was altijd minstens 5000 hoger dan dat van de placebo's. Zo konden er bijvoorbeeld in een bepaalde verpakking de volgende nummers voorkomen:

75500 70030 69489 73315 : placebo's.
80501 90896 83601 81534 : gamma's.

c. Het verschil in verstrijkingsdatum.

Af en toe kwam het voor, dat door brekage etiketten werden bevochtigd, waardoor de nummers slecht leesbaar werden. Door een derde kenmerk

---

[1]) Prof. Dr. R. Gispen danken wij voor zijn grote hulp ons verleend.

kon men in vele gevallen een dergelijke ampul nog gebruiken: er werd namelijk een verschil in verstrijkingsdatum aangebracht. Van de placebo's was deze altijd een paar maanden vroeger gesteld, hetgeen correspondeerde met de lagere nummers!

Door dit geheel van maatregelen is het slechts een zeer enkele maal voorgekomen, dat een enteling niet in de proef kon worden betrokken doordat een verkeerd nummer achter zijn naam was ingevuld. Onder deze entelingen is geen geval van encefalitis postvaccinalis voorgekomen.

4. *Het inpakken*

Dit werd door ons zelf gedaan. Gebruikt werden kleine dozen, waarin de ampullen in rijen, van elkaar gescheiden door cellulosestof, laagsgewijs boven elkaar werden gelegd.

Elke rij bevatte 18 ampullen: 9 gamma's en 9 placebo's In het begin werden deze om en om gelegd met de bedoeling, dat er ook alternerend zou worden gespoten. Spoedig bleek, dat hiervan in de praktijk weinig terecht kwam, vooral wanneer verschillende injecteerders en vaccinateurs werkzaam waren, en ampullen in het ongerede raakten. Het om en om leggen in de doos werd daarom achterwege gelaten. Wèl werd ervoor gezorgd, dat er per rij steeds 9 gamma's en 9 placebo's aanwezig waren, echter nu in volkomen willekeurige volgorde. Per groep van 18 entelingen werd steeds de helft met gamma ingespoten. Statistisch bestaat tegen deze werkwijze geen bezwaar.

De methode, waarbij alléén vaccinia-gammaglobuline wordt gebruikt, waarbij men dan alternerend wèl en niet spuit, zou veel eenvoudiger te controleren zijn geweest. Deze werkwijze hebben wij in het begin ook toegepast; zij moest echter worden verlaten, omdat velen de injectie weigerden: „Of iedereen een prik, of niemand". Mede om psychologische redenen werd de placebo ingevoerd.

5. *De regeling van de inenting*

De vaccinaties werden uitgevoerd door speciaal opgeleide teams, gestationeerd in het vaccinatiecentrum in Den Haag. Van hieruit reisden deze naar de verschillende garnizoenen voor het verrichten van vaccinaties van grote groepen. In het centrum zelf werden alleen kleine groepjes en solitairen ingeënt. Elk team bestond toen uit een of meer artsen-vaccinateurs met een hulpkracht, die ervoor moest zorgdragen, dat er steeds voldoende vaccinostyles gereed lagen, voorzien van een druppel pokstof. Deze vaccinostyles, droog gesteriliseerd in petrischaaltjes, werden met een steriele (geflambeerde) pincet omgekeerd op een glazen deksel van een weckpot neergelegd, nadat dit zorgvuldig enige malen langzaam door de vlam van een bunsenbrander was gehaald. Zij werden langs de rand van het deksel neergelegd, zodanig dat de punten vrij uitstaken. Met een steriel Pasteur's pipetje, waarmede eerst de pokstof uit het vaccineflesje was gezogen, werd de lymfe op de punt van de vaccinostyle gedruppeld.

Het personeel voor het inspuiten en administreren was van het te vaccineren onderdeel zelf afkomstig, doch stond onder toezicht van de vaccinateur. De vaccinateurs leerden allen eenzelfde techniek. Toegepast werd de scarificatiemethode, waarbij twee evenwijdige, in de lengterichting van de arm lopende krasjes werden gemaakt, ten hoogste 5 mm lang en minstens 2 cm van elkaar verwijderd. De plaats van inenting — de streek van de linker musculus deltoideus — werd na de vaccinatie met een hansaplaststrookje afgedekt. Een uitzondering werd soms gemaakt voor vrouwelijke militairen, die hoog op de linkerheup werden „gepokt" [1]). De militairen stonden in rijen aangetreden voor het inentingslokaal. Eén voor één of in kleine groepjes, het bovenlichaam ontbloot, werden zij binnengelaten. Er werd voor zorg gedragen dat het geheel ordelijk en kalm verliep om, zoveel als mogelijk was onder deze omstandigheden, individueel te „pokken".

Na de vaccinatie volgde de injectie. Daartoe begaf de enteling zich naar de tafel, waar de gevulde spuitjes gereed lagen. Dit gereed leggen geschiedde als volgt: nadat de inhoud ervan was opgezogen werd de lege ampul zover mogelijk over de naald van de nu gevulde spuit geschoven. De spuit werd daarna horizontaal op een spuitenrekje neergelegd.

Degene, die de injectie moest toedienen, schoof eerst de lege ampul van de naald af. De ampul werd de enteling ter hand gesteld, met de opdracht deze aan de administrateur af te geven, waarna de injectie plaatsvond onder de rechter musculus deltoideus. De administrateur was gezeten bij de uitgang van het lokaal. Hij nam de ampullen in ontvangst en noteerde op vooraf gereedgemaakte appellijsten nummer en datum achter de naam van de betrokken militair.

Met deze methode werd zekerheid verkregen, dat inderdaad iedere gevaccineerde ingespoten was met de inhoud van de ampul, waarvan het nummer achter zijn naam was genoteerd.

Na afloop van de vaccinatie werden de ingevulde appellijsten naar het centrum meegenomen, waar zij werden opgelegd en te zijner tijd bewerkt.

Nog zij medegedeeld, dat ter voorkoming van serumhepatitis bij elke injectie een steriele naald *en* spuit werden gebruikt.

### 6. *De proefpersonen*

Hoewel voor het onderzoek a-select gekozen, vormden de rekruten allen tezamen toch een bijzondere groep: jonge mannen en vrouwen uit de bevolking, geselecteerd voor de militaire dienst, in de leeftijdsgroep van 19–25 jaar.

Wanneer de tijd van de vaccinatie aanbrak werden zij bovendien opnieuw geselecteerd volgens de door de Commissie art. 3.2 gegeven richtlijnen. Vrijwel altijd werden daardoor enkelen vrijgesteld.

---

[1]) In Van Dale's Groot Woordenboek van de Nederlandse taal zal men het woord „pokken" in de betekenis van vaccineren niet aantreffen. Het is een typisch militaire uitdrukking. Het zij ons daarom geoorloofd, in deze bij uitstek militaire paragraaf, van deze term gebruik te blijven maken.

Na een primovaccinatie werden de entelingen gedurende 18 dagen aan een streng regime onderworpen, eveneens door de bovengenoemde Commissie voorgeschreven (zie bijlage 1 en 2). Dit regime was gericht op het voorkómen van lichamelijke en geestelijke (over-) inspanning. Voor iedereen gold dezelfde regel. Hierbij kwam nog, dat in een onderdeel alle entelingen tijdens de 18-daagse periode dezelfde bezigheden hadden. Allen werden op hetzelfde uur gewekt en gingen op hetzelfde uur naar bed. Zij volgden dezelfde dagindeling; zij gebruikten allen dezelfde volwaardige voeding en droegen zelfs dezelfde kleding. Inderdaad een prachtig vergelijkbaar materiaal!

7. *Het verzamelen en beoordelen van de ziektegevallen*

De bovengenoemde periode van 18 dagen, gedurende welke de entelingen hun garnizoen niet mochten verlaten, leende zich bij uitstek voor een nauwkeurige observatie.

Volgens voorschrift werden de patiënten, die tijdens hun vaccinia heftige of alarmerende verschijnselen toonden, in militaire casu quo burgerziekeninrichtingen opgenomen, alwaar specialistisch onderzoek volgde. Van deze opnamen werd telefonisch bericht gezonden aan de Inspectie Militair Geneeskundige Dienst te Den Haag.

Na ontslag uit de ziekeninrichting werd een volledige ziektegeschiedenis ter beoordeling opgezonden aan de Kleine Encefalitis Commissie uit de Gezondheidsraad.

Ook andere afwijkingen van- of geconstateerd tijdens het beloop van de normale vaccinatiereactie werden gemeld, zoals bijvoorbeeld myocarditis, lymfklierontstekingen, vaccinia generalisata, psoriasis.

## *Het resultaat*

I. *De invloed van het vaccinia-gammaglobuline op het beloop van de vaccinia*

Bij de bespreking van de proefopzet hadden wij aangenomen, dat het vaccinia-gammaglobuline geen ongunstige werking op het beloop van de vaccinia zou uitoefenen. Het onderzoek zelf gaf gelegenheid deze mening te toetsen.

a. *De invloed van vaccinia-gammaglobuline op de koortsreactie*

Gedurende de achttiendaagse observatieperiode werden het temperatuursbeloop en bijzonderheden over de plaatselijke en algemene reactie aangetekend op speciaal ontworpen lijsten.

Nagegaan werd of er verschillen bestonden tussen de beide groepen, voor wat betrof het aantal opnamen, het aantal koorts- en verpleegdagen, de hoogte van de temperatuur en het aantal dagen, waarbij deze boven een bepaalde hoogte uitkwam.

Na bestudering van een 500-tal lijsten bleken er reeds duidelijke verschillen in het opnamepercentage te bestaan, welke hieronder nader worden beschouwd. Andere eventueel bestaande verschillen werden verder niet meer nagegaan.

Van elke militair, bij wie een primovaccinatie was verricht, werd ten minste éénmaal daags, te beginnen vanaf de eerste dag post vaccinationem tot enkele dagen na afloop van de vaccinia, de temperatuur opgenomen. Volgens voorschrift werd een ieder, bij wie deze boven de 37,5 °C opliep, in een ziekenzaal opgenomen. Van elke eenheid was dus het aantal opnamen nauwkeurig bekend.

Bij 111 onderdelen, waarbij in totaal 9320 primovaccinaties waren verricht, werd nu aan de hand van de appellijsten nagegaan, wie een gamma en wie een placebo had ontvangen. De gammagroep, groot 4691 man, had 2750 opnamen, dat is 58,6 %. De placebogroep, groot 4629 man, 2931, dat is 63,3 % [1]). Het verschil 4,7 % is sterk significant ($P < 0{,}0001$). Bij 80 van de 111 onderdelen was het opnamepercentage in de gammagroep kleiner. Bij 5 kleine tot zeer kleine onderdelen, die bij de bovengenoemde 111 niet werden meegerekend, was dit gelijk. Daar 80 significant hoger is dan $^1/_2$ maal 111 ($P < 0{,}0001$), mocht worden geconcludeerd dat de significantie van het verschil in opnamepercentage niet door enkele sterk afwijkende garnizoenen werd veroorzaakt.

Men mag aannemen, dat de groepen volkomen met elkaar vergelijkbaar waren en alleen verschilden in het al of niet ontvangen van de gammainjectie (aangenomen was, dat de placebo generlei effect heeft).

Het significante verschil in opnamen wordt daarom aan het gebruik van het vaccinia-gammaglobuline toegeschreven. Dit oefent dus op het beloop van de vaccinia een gunstige invloed uit.

Bij gebruik van grotere hoeveelheden komt deze nog sterker uit. Zoals wij later nog zullen uiteenzetten hebben wij enkele malen, om bepaalde redenen, bij de primovaccinatie meer dan de normale dosering van 2 ml gegeven. Herhaaldelijk zagen wij daarbij een gemitigeerde reactie, waarvan wij drie voorbeelden zullen geven.

a. Tweejarig kind. Pas genezen tuberculosis pulmonum.
Vertrekt naar de tropen. Primovaccinatie met 4 ml vaccinia-gammaglobuline.
Van de drie krasjes komt er slechts één op. De puist heeft een enigszins versneld beloop. Er is geen koorts (klinische observatie).

b. Jonge vrouw. Dochter van een arts. Zes jaren geleden zware poliomyelitis gehad. Beide benen paretisch; loopt in beugels. Daar onze entelinge naar elders (huis) vertrok hebben wij de reactie niet kunnen controleren. Bij informatie bleek zij zich in de postvaccinale periode zó goed te hebben gevoeld — er was geen koorts — dat zij allerlei zaken voor een buitenlandse reis had geregeld. Er waren wel twee pokpuisten opgekomen. „Primoreactie"? Zij kreeg 10 ml.

c. Een aanstaande zeeman met een belastende anamnese wordt voor de

---

[1]) Een gedeelte van het onderzoek werd verricht door de reserve eerste luitenant-arts Th. B. Hannik.

eerste maal „gepokt" met toediening van 10 ml. Lokaal ontstond een typisch versnelde reactie. Er was geen algemene reactie.

Het mitigeren van de vaccinatie-reactie na toediening van antistoffen, werd reeds beschreven door GREENGARD en WOLF (1940). Zij spoten, 24 uur voordat de primovaccinatie verricht werd, 10 –20 ml vaccinia reconvalescentenserum in bij zuigelingen. Bij 36 op deze wijze voorbehandelde kinderen — allen ouder dan zes maanden — verkregen zij slechts in 38 % een primaire reactie. In twee gevallen ontstond plaatselijk een atypische papel. Bij de rest „kwam de enting niet op". Bij een gelijktijdig gevaccineerde controlegroep van 35 zuigelingen, verkregen zij in 71 % een primaire reactie.

b. *De invloed van het vaccinia-gammaglobuline op het ontstaan van complicaties, andere dan postvaccinale encefalitis*

1. *Postvaccinale exanthemen*

Deze exanthemen werden, omdat zij meer als een vervelende bijkomstigheid dan als een complicatie werden beschouwd, veelal niet aangegeven of vermeld. Van 11 gevallen werden bijzonderheden verzameld. Zij deden zich voor onder 791 primo-vaccinaties, verricht bij 10 onderdelen. (Bij één onderdeel kwamen dus 2 gevallen voor, gelijkelijk over de 31 man sterke gamma-, en de 32 man sterke placebogroep verdeeld.)

Bij 401 van deze 791 primovaccinaties was gamma, bij 391 placebo toegediend.

In de gammagroep kwamen 4, in de andere 7 gevallen voor.

2. *Postvaccinale nefritis*

Deze complicatie werd in Nederland, voor zover ons bekend, het eerst beschreven door KOSTER en VAN TILBURG (1953).

Gedurende de proefneming kwamen 12 gevallen ter kennis, welke gelijkelijk over de twee groepen waren verdeeld.

3. *Postvaccinale myocarditis*

Deze acuut verlopende complicatie is nog niet in de Nederlandse literatuur beschreven. De eerste verschijnselen komen na gemiddeld 10 dagen. Het verband met de vaccinatie blijkt uit het volgende.

In de periode 1955 tot het einde van de proefneming [1]) kwamen in het leger 3 gevallen van acute myocarditis voor — de hartaandoeningen bij het acute gewrichtsreuma buiten beschouwing gelaten. Het eerste geval deed zich voor in 1955 bij een patiënt met „griep", het tweede en derde in 1958 bij patiënten met respectievelijk een viruspneumonie en „observatie chronische buikklachten".

---

[1]) In 1955 begonnen de vaccinaties bij leger en luchtmacht op grote schaal. De proefneming eindigde op 30 april 1959.

In hetzelfde tijdperk deden zich 8 gevallen van myocarditis voor na een primovaccinatie: vier in 1957, twee in 1958, twee in de eerste vier maanden van 1959.

Tegen 3 gevallen van myocarditis van andere oorsprong staan 8 „postvaccinale". Het aantal militairen, dat een eerste enting had ondergaan, bedroeg in 1955 ruim 1/6 en in de daaropvolgende periode ruim 1/3 van de totale gemiddelde sterkte van leger en luchtmacht.

Bij statistische analyse blijkt het verschil tussen 8 en 3 significant te zijn en zeer significant, indien men de myocarditis postvaccinalis definieert als een hartspierontsteking, welke niet later dan 3 weken na een inenting optreedt. Van de 8 patiënten vielen er 4 in de placebo-, 3 in de gammagroep. Eén patiënt had geen injectie ontvangen.

Nog zij vermeld, dat ook één geval van pericarditis na een revaccinatie is gediagnostiseerd.

Twee gevallen eindigden dodelijk, beide behorend tot de placebogroep. Als bijzonderheid wordt nog gemeld, dat bij één, dood in bed gevonden op de 12e dag post vaccinationem, behalve een uitgebreide myocarditis, die als de directe doodsoorzaak werd beschouwd, óók een hemorragische encefalopathie werd gevonden.

Bovenstaande gegevens wijzen er ons inziens op, dat de vaccinia-gammaglobuline een mitigerende invloed heeft op het beloop van de vaccinia, terwijl dit ook met betrekking op het ontstaan van complicaties gesuggereerd wordt.

II. *De invloed van het vaccinia-gammaglobuline op het ontstaan van postvaccinale encefalitis*

Zoals in het voorgaande is medegedeeld, werden patiënten met heftige of alarmerende verschijnselen, al of niet verdacht van een postvaccinale encefalitis, in ziekeninrichtingen opgenomen.

Gedurende de onderzoekperiode gebeurde dit 55 maal, zodat even zoveel ziektegeschiedenissen aan de Kleine Encefalitis Commissie ter beoordeling werden opgestuurd.

Zesendertig bleken niet op een postvaccinale encefalitis betrekking te hebben. Vijfendertig hiervan betroffen een (enigszins) heftig verlopende vaccinatiereactie. Deze ziektegevallen waren als volgt verdeeld: 16 in de placebogroep, 15 in de gammagroep, drie hadden geen injectie ontvangen en één betrof een herinenting. De overblijvende ziektegeschiedenis had betrekking op een trauma capitis. De patiënt had op de 6e dag p.v. de kermis in zijn garnizoensplaats bezocht en keerde dronken, op een bromfiets naar de kazerne terug. Onderweg reed hij tegen een lantaarnpaal op; in bewusteloze toestand werd hij opgenomen. Hij toonde hierna een heftige vaccinatiereactie. De liquor was xanthochroom.

In 19 gevallen werd de diagnose encephalitis postvaccinalis gesteld en volgde indeling in één van de 4 bekende rubrieken.

In tabel 51 (uitslaand, achterin) zijn 18 gevallen opgegeven. Het 19e geval werd buiten beschouwing gelaten, aangezien het een militair betrof, bij wie *geen* vaccinatie werd verricht, doch bij wie een genezende furunkel aan de kin accidenteel met humane lymfe werd besmet. Het virus werd uit de pustel aan de kin geïsoleerd. Volledigheidshalve delen wij mede, dat het op bladzijde 299 beschreven geval van mors subita, waarbij behalve een acute myocarditis ook een hemorragische encefalopathie werd gevonden, niet werd gerubriceerd. Belangrijk is ons inziens dat dit geval tot de placebogroep behoort.

Wij zullen thans enkele bijzonderheden uit deze tabel bespreken.

In het begin van het onderzoek is het voorgekomen, dat op een bepaald tijdstip geen vaccinia-gammaglobuline ter beschikking stond. Alle injecties werden dan stopgezet; de vaccinaties gingen door.

In deze „injectieloze" perioden is tweemaal een postvaccinale encefalitis opgetreden; de nummers 1 en 3 in de tabel.
Deze werden voor de proef niet medegeteld.

In beide groepen deed zich één sterfgeval voor. Bij de patiënt, behorende tot de gammagroep, was een hypoxie als gevolg van een sterk verminderd ademoppervlak door een longcomplicatie de directe doodsoorzaak. Op de röntgenfoto, die kort voor de exitus letalis werd gemaakt, bleek dat de longventilatie praktisch uitsluitend door de rechtermiddenkwab werd verzorgd.

Deze vondst werd bij de sectie bevestigd: de beide bovenkwabben waren oedemateus, de onderkwabben oedemateus en hypostatisch. Microscopisch werd in alle kwabben bronchitis en bronchiolitis gevonden met veel slijm; daarbij uitgebreide fibrineuze en hemorragische bronchopneumonieën. In cerebro werden, naast de typische veranderingen van een microgliaencefalitis, ook die van een hemorragische encefalopathie aangetroffen. Patiënt was enige dagen beademd geweest.

Bij de andere patiënt, die in een coma hyperpyretisch te gronde ging, werd autopsie niet toegestaan.

Doordat alle patiënten een uitgebreid specialistisch onderzoek ondergingen, behoefden er geen te worden ingedeeld in de rubrieken III en IV, die van de dubieuze en zeer dubieuze gevallen.

In de tabel werden als bijzonderheid ook de restverschijnselen vermeld.

Uit de achter de namen vermelde ampulnummers blijkt, dat de nummers 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 en 18 tot de placebogroep en 6, 9 en 17 tot de gammagroep behoorden. Als resultaat van het onderzoek werd dus een duidelijk verschil gevonden, 13 tegen 3.

*Bij het beëindigen van de proef was de placebogroep groot 53.044 en de gammagroep 53.630 man.*

*Statistische analyse* [1])

Het doel van het onderzoek is geweest na te gaan of vaccinia-gammaglo-

---

[1]) De statistische analyse geschiedde door Dr. E. F. Drion van de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O., wiens rapport wij volgen.

buline, tegelijkertijd ingespoten bij de primovaccinatie, waarde heeft als profylacticum tegen de complicerende meningo-myelo-encefalitis.

De twee volgende vragen moeten thans worden beantwoord:

a. Bezit vaccinia-gammaglobuline een profylactische werkzaamheid?
b. Zo ja, hoe groot is dan de winst, die door het gebruik van vaccinia-gammaglobuline wordt behaald?

Zoals reeds door ons is medegedeeld werden de gegevens sequent geanalyseerd. Een sequente toetsing geschiedt in principe als volgt:

Na elke nieuwe casus wordt aan de hand van de op dat moment bestaande verhouding tussen het aantal gevallen van de beide groepen opnieuw nagegaan, welke van de drie hieronder te noemen conclusies kan worden getrokken.

A. In de gammagroep komt significant minder meningo-myelo-encefalitis voor dan in de placebogroep.
B. In de gammagroep komt niet minder meningo-myelo-encefalitis voor.
C. Het aantal waarnemingen is niet voldoende om één van deze beide conclusies te trekken.

De beoordeling geschiedde aan de hand van een sequent schema (zie blz. 292) met de volgende eigenschappen:

I. Als bij toediening van vaccinia-gammaglobuline de frequentie van meningo-myelo-encefalitis 1/3 of minder bedraagt van die bij toediening van een placebo, dan is de kans, dat vaccinia-gammaglobuline ten onrechte niet als werkzaam wordt herkend, ten hoogste 0,05.
II. Als bij toediening van vaccinia-gammaglobuline de frequentie van meningo-myelo-encefalitis niet lager is dan bij toediening van een placebo, dan is de kans, dat ten onrechte de uitspraak gedaan wordt, dat gammaglobuline werkzaam is, 0,05.

Na het vóórkomen van geval no. 15, genoemd in tabel 51 (Garnizoen M kazerne II d.d. 3 september 1958 ampulnummer 83248), toen in de placebogroep 11 en in de gammagroep 2 ziektegevallen waren opgetreden, kon de onder sub A genoemde conclusie worden getrokken: *In de gammagroep komt significant minder postvaccinale meningo-myelo-encefalitis voor dan in de placebogroep. Het gebruik van vaccinia-reconvalescenten-gammaglobuline bij de primovaccinatie tegen pokken voorkomt dus gevallen van meningo-myelo-encephalitis postvaccinalis.*

Na deze conclusie hadden wij het onderzoek kunnen beëindigen. Er was echter nog geen voldoende voorraad vaccinia-gammaglobuline ter beschikking, om, bij een noodzakelijke regelmatige voortgang van de primovaccinaties, iedere enteling in te spuiten. De proef werd dus nog enige tijd noodgedwongen voortgezet.

Toen bleek, dat omstreeks 1 mei 1959 deze voorraad groot genoeg was geworden, werd besloten de proef, die op 13 november 1954 was begonnen, te beëindigen.

De frequentie van postvaccinale meningo-myelo-encefalitis was in de placebogroep 13 op 53.044 primovaccinaties, dit is 1 op 4000. Zij is dus lager dan die tijdens de Indië-periode. Zij is eigenlijk zoals verwacht werd. Deze frequentie komt nauwkeurig overeen met die, welke bij de Koninklijke Marine werd gevonden over hetzelfde tijdvak, dat het onderzoek duurde. Bij de zeemacht werden in deze tijd ongeveer 9000 primovaccinaties verricht bij rekruten, die op dezelfde wijze waren geselecteerd en aan hetzelfde postvaccinale regime waren onderworpen als hun „soortgenoten" bij land- en luchtmacht, doch die generlei injectie ontvingen. Onder deze ± 9000 primovaccinaties deden zich twee ziektegevallen voor.

De frequentie in de gammagroep is uitzonderlijk laag te noemen. Zij bedraagt 3 op 53.630, dit is 1 op de 17.500 en is praktisch gelijk aan die, welke in Nederland voor de zuigelingen wordt opgegeven; men zie hiervoor hoofdstuk III.

Thans dient de vraag te worden beantwoord, hoe groot de winst is, die door het gebruik van vaccinia-gammaglobuline kan worden verkregen.

Een sequente toets is dusdanig geconstrueerd, dat, nadat één van de onder A of B genoemde conclusies getrokken is, het ten aanzien van de eindconclusie geen zin heeft, het onderzoek voort te zetten. Voortzetting kan alleen waarde hebben voor het verkrijgen van een scherpere schatting van de winst. Het onderzoek werd voortgezet tot en met 30 april 1959; het aantal ziektegevallen in de placebogroep bedroeg toen 13, in de gammagroep 3. Aan de hand van dit materiaal is de beste schatting voor de winst, door toediening van vaccinia-gammaglobuline te verkrijgen. $\frac{13-3}{13} \times 100 = 77\ \%$, hetgeen zeggen wil, dat het gebruik ervan de frequentie van meningo-myeloencefalitis na primovaccinatie in het beste geval met 77 % doet dalen.

De meest lage schatting van deze winst bedraagt 28 %, behoudens een kans van 5 % op een ongunstiger winstpercentage. [1])

Wij zijn in de gelukkige omstandigheden geweest, de frequentie van 1 op 17.500 te kunnen toetsen.

Sedert de algemene invoering van de inspuiting van 2 ml vaccinia-gammaglobuline als profylactische maatregel bij primovaccinaties, op 1 mei 1959, werden bij de Koninklijke Land- en Luchtmacht tot ultimo april 1961, op deze wijze 31.000 primovaccinaties verricht. Slechts één der entelingen, gevaccineerd op 28 juni 1960, kreeg een encefalitis.

Wij kunnen nog andere getallen vermelden, die een indruk over de werkzaamheid geven.

Tijdens de proefneming werden vele militairen (grote groepen bijvoorbeeld ten tijde van epidemieën) en ook burgers onder vaccinia-gammaglobuline-bescherming ingeënt, zonder dat er controle-personen waren. Daar-

[1]) De bovenstaande beschouwing is wederom van de hand van Dr. E. F. Drion van de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O.

TABEL 52.

*Revaccinatie-reacties bij militairen, die de succesvolle primovaccinatie ondergingen, al of niet met gelijktijdige toediening van 2 ml vaccinia-gammaglobuline*

TABLE 52.

*Reactions to revaccination in persons who received successful primary vaccination with or without simultaneous administration of 2 ml vaccinia-gamma globulin*

| Periode tussen vaccinatie en revaccinatie in jaren / Period between primary vaccination and revaccination in years | Gammaglobuline | | | | Geen gammaglobuline | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Aantal | Reacties | | | Aantal | Reacties | | |
| | | Immediate | versneld | Primair | | Immediate | versneld | Primair |
| | Gamma globulin | | | | No gamma globulin | | | |
| | Number | Reactions | | | Number | Reactions | | |
| | | Immediate | Accelerated | Primary | | Immediate | Accelerated | Primary |
| 2–3 | 35 | 20 | 15 | 0 | 30 | 17 | 13 | 0 |
| 3–4 | 107 | 70 | 37 | 0 | 100 | 57 | 43 | 0 |
| >4 | 24 | 14 | 10 | 0 | 71 | 33 | 38 | 0 |
| Totaal / Total | 166 | 104 | 62 | 0 | 201 | 107 | 94 | 0 |

om al werden zij voor de statistische analyse niet medegeteld. Deze „gammaglobulinegroep" telt 9000 personen. In deze groep bevonden zich verschillende entelingen bij wie, volgens veler opvatting, een duidelijke contra-indicatie voor de vaccinatie aanwezig was, en die desondanks, veelal onder bescherming van een extra hoeveelheid, werden ingeënt. Men zie hiervoor blz. 305 e.v.

Wij kunnen dus zeggen, dat onder een groep personen ter sterkte van 31.000 + 9.000 = 40.000 man, gevaccineerd onder vaccinia-gammaglobuline-bescherming, tot nu toe één geval van postvaccinale encefalitis is voorgekomen.

III. *De invloed van het vaccinia-gammaglobuline op de duur van de immuniteit*

Op grond van de experimenten van Gispen et al. (1956) werd geconcludeerd, dat het vaccinia-gammaglobuline in de hoeveelheid van 2 ml géén invloed zou uitoefenen op het ontstaan van de immuniteit tegen vaccinia.

Het verdere onderzoek heeft deze conclusie bevestigd.

Een groep militairen, die indertijd een succesvolle primovaccinatie had ondergaan al of niet met gelijktijdige toediening van het vaccinia-gammaglobuline, werd op verschillende tijdstippen (tijdens herhalingsoefeningen) gerevaccineerd. Er werd gerevaccineerd met verse lymfe die, bij de primovaccinatie gebruikt, geen missers „gaf".

De immuniteit werd beoordeeld naar het type van de huidreactie. De revaccinatie werd in geen der gevallen gevolgd door een primaire reactie.

Uit de bewaarde appellijsten van de vroeger plaatsgehad hebbende primovaccinaties werd — nadat de gegevens van de revaccinatiereactie waren verzameld — nagegaan, wie indertijd vaccinia-gammaglobuline had gehad.

Bij statistische analyse blijkt dat er géén significante verschillen tussen de groepen bestaan.

Er werden dus tot vier jaar na de primovaccinatie, te oordelen naar de huidreactie, geen verschillen in de immuniteit geconstateerd tussen de beide groepen.

*Conclusie*

Het onderzoek naar de waarde van vaccinia-gammaglobuline als profylacticum tegen meningo-myelo-encefalitis na primovaccinatie tegen pokken, geschiedde bij twee in alle opzichten vergelijkbare en vrijwel even grote groepen rekruten. De ene groep, die aan het einde van het onderzoek 53.044 man sterk was, kreeg bij de primovaccinatie een inspuiting met een placebovloeistof. De andere groep, groot 53.630 man, kreeg een inspuiting met vaccinia-gammaglobuline, in de hoeveelheid van 2 ml 16 %. Alleen het toeval bepaalde, welk soort inspuiting een bepaalde rekruut kreeg.

Bij de met deze hoeveelheid van dit gammaglobuline ingespoten personen toonde de lokale vaccinatiereactie geen duidelijke afwijkingen van het normale beloop. De algemene reactie echter verliep over het algemeen iets lichter. Het aantal opnamen was in de „gammagroep" 4,7 % lager dan die in de „placebogroep". Dit verschil is statistisch significant ($P < 0{,}0001$).

In de „placebogroep" werden 13 gevallen van meningo-myeloencephalitis postvaccinalis waargenomen, tegen 3 in de „gammagroep". Het verschil van 10, sequent geanalyseerd, is statistisch significant.

*Vaccinia-gammaglobuline bij de primovaccinatie tegen pokken ingespoten, voorkomt gevallen van meningo-myelo-encefalitis.*

De frequentie van de aandoening was in de „placebogroep" 1 : 4000. In de „gammagroep" echter daalde zij tot 1 op 17.500 primovaccinaties. Deze frequentie is van dezelfde grootte als die van die groep van de Nederlandse bevolking, voor wie het aan de primovaccinatie verbonden risico aanvaardbaar werd geacht, namelijk de groep der zuigelingen.

*Door het gebruik van vaccinia-gammaglobuline bij de primovaccinatie tegen pokken wordt derhalve een der categorieën, die voor de encephalitis postvaccinalis het meest gepredisponeerd wordt geacht, namelijk die der volwassenen, tot een der minst gepredisponeerde gemaakt.*

De *hoeveelheid* ingespoten vaccinia-gammaglobuline bedroeg 2 ml. Het is niet uitgesloten, dat het resultaat nog beter zou zijn geweest, wanneer een grotere hoeveelheid gebruikt was. De frequentie van de encefalitis na revaccinatie, 1 op 50.000, wijst op hetgeen bereikt zou kunnen worden. De hoeveelheid te gebruiken gammaglobuline is echter aan een grens gebon-

den. Zij mag niet zo groot worden, dat de ontwikkeling van de actieve immuniteit wordt voorkomen.

Het resultaat werd behaald bij een geselecteerde groep volwassenen, die bovendien aan een postvaccinaal regime, gericht op het weren van allerlei schadelijke invloeden, waren onderworpen.

Het vaccinia-gammaglobuline heeft geen invloed op de duur van de immuniteit.

*Toepassing*

Wij hebben ons natuurlijk afgevraagd, of wij van deze profylactische werking van het vaccinia-gammaglobuline gebruik zouden kunnen maken bij de inenting van personen, bij wie volgens velerlei opvatting een contra-indicatie voor de primo- of revaccinatie zou bestaan.

Opgemerkt zij, dat er voor degene, die coûte que coûte tegen pokken wenst te worden ingeënt, geen contra-indicatie bestaat. Wanneer hij enige malen zonder succes heeft geprobeerd zich te laten inenten, weet hij wat hij zeggen of vooral niet zeggen moet, om zich bij een volgende vaccinateur toch „gevaccineerd te krijgen" (men zie onze twee eerste gevallen op blz. 157 als voorbeeld gegeven), dikwijls onder voor hem ongunstige omstandigheden, door welke een eventueel bestaand risico nog vergroot wordt. Het is ons standpunt, dat men dergelijke personen in het algemeen beter direct kan vaccineren. Hierbij kan men dan door het treffen van voorzorgsmaatregelen dit risico zo klein mogelijk trachten te maken.

Op blz. 156 en 157 schreven wij reeds: „Hoe zwaar moet men een factor laten wegen, wanneer een levenspositie in een tropisch land op het spel staat of een emigratie wordt overwogen?" en „een dispositie (risico) kan men nu eenmaal niet meten", ten slotte „onbekend is, in hoeverre voorzorgsmaatregelen een verhoogde kans kunnen compenseren". Wij weten nu met zekerheid, dat het vaccinia-gammaglobuline deze kans belangrijk kan verkleinen.

Het eerste ons bekende geval waarbij, ondanks het bestaan van een duidelijke contra-indicatie, een primovaccinatie werd verricht — zij het onder vaccinia-gammaglobuline bescherming — betrof een 15-jarige emigrant, die B.L.O.-onderwijs genoot, een licht adenoma sebaceum had en onder behandeling was voor epilepsie. Van Bouwdijk Bastiaanse [1]) verrichtte deze inenting, zonder dat hierdoor stoornissen optraden. Latere berichten uit het nieuwe vaderland meldden, dat „alles goed ging".

Ook wij hebben in de loop der jaren enige ervaring opgedaan met het inenten van personen, die elders niet konden worden gevaccineerd vanwege hun „contra-indicaties".

Wij meenden immers gebruik te kunnen maken van de profylactische werkzaamheid van het vaccinia-gammaglobuline. Wij hielden ons daarbij niet altijd aan de „routinedosering" van 2 ml, doch lieten ons, bij de be-

---

[1]) Mondelinge mededeling; nagelaten papieren.

paling van de in te spuiten hoeveelheid, door de misschien zeer simpele overweging leiden: hoe duidelijker contra-indicatie, hoe groter hoeveelheid.

Wij geven enige voorbeelden:

1. 19-jarige jongen. Wenst te gaan varen.
   Moeder: overleden aan multiple sclerose.
   Vader: overleden aan leukemie.
   Twee broers: gezond.
   Eén zusje heeft na de geboorte slechts enkele uren geleefd; was anencefaal.
   Een tante, zuster van de vader, heeft drie kinderen, van wie er twee in een krankzinnigengesticht zijn opgenomen. De vader van de vader is eveneens aan leukemie gestorven.
   Primovaccinatie met 12 ml vaccinia-gammaglobuline.
   Reactie: „Versnelde primoreactie", weinig algemene verschijnselen.
   Geen complicaties.
   N.B. Dient thans bij de Koninklijke Marine. Is sindsdien tweemaal gerevaccineerd, en toonde beide malen een „immediate reaction".
2. 16-jarige jongen. Wenst naar zee te gaan.
   Hij is debiel, wat misschien samenhangt met een flink cerebraal geboortetrauma.
   Primovaccinatie met 6 ml vaccinia-gammaglobuline. Toonde volgens de huisarts een pustuleuse reactie.
3. Man, 22 jaar.
   Is op 12-jarige leeftijd opgenomen geweest voor een *encefalitis*.
   Primovaccinatie met 4 ml vaccinia-gammaglobuline.
   Normale primoreactie.
4. Arts, 30 jaar.
   Tijdens bezetting verpleegd geweest in een neurologische kliniek wegens een aandoening, die voor een myelitis werd gehouden. Hij vertrekt naar Afrika.
   Primovaccinatie met 9 ml vaccinia-gammaglobuline.
   Heftige versnelde reactie.
5. Arts, 28 jaar. Vertrekt naar de tropen.
   Heeft verscheidene dysrafische kenmerken: trechterborst, tweemaal geopereerd geweest voor een sinus pilonidalis. Heeft een eigenaardige lichaamsbouw: korte armen en benen, met een te lange romp. Heeft een broertje met mongoloïde idiotie.
   Primovaccinatie met 2 ml vaccinia-gammaglobuline.
   Normale primoreactie.
6. Vrouw, 55 jaar.
   Zou in haar jeugd en in 1929 zijn gevaccineerd. Zij weet niet of er iets is opgekomen. Er werden *geen vaccinatielittekens* gevonden.
   Een jaar geleden opgenomen geweest voor „psychische stoornissen" en behandeld met zes elektroshocks. Hiervan heeft zij gevoelsstoornissen overgehouden in de linkerhand. Zij maakt een enigszins eigenaardige indruk. Staart veelal voor zich uit.
   Vaccinatie met 12 ml vaccinia-gammaglobuline.
   Reactie: „Versnelde primoreactie", weinig algemene verschijnselen.
7. 22-jarige vrouw.
   In 1952 zware poliomyelitis gehad met verlammingen van de beide onderste extremiteiten en de linkerarm. Deze laatste heeft zich hersteld. Loopt in beugels.
   Primovaccinatie (6 jaar na de poliomyelitis) met 9 ml vaccinia-gammaglobuline.
   „Primoreactie" zonder koorts.

8. 25-jarige man.
Wil gaan varen. In 1949 na primovaccinatie opgenomen geweest voor een *encephalitis postvaccinalis.*
Zijn zuster heeft epilepsie. Een broer heeft B.L.O. gevolgd, had vroeger stuipen; stille achterlijke jongen. De revaccinatie vindt in 1954 plaats. Mede in verband met de mogelijkheid, dat na 5 jaar de immuniteit grotendeels of geheel verdwenen is – wij verwijzen naar blz. 135 – werd deze revaccinatie verricht met toediening van 2 ml vaccinia-gammaglobuline.
Immuniteitsreactie.

9. Arts, 27 jaar. Sinds zijn jeugd aan het sukkelen. Had vroeger vergrote lymfklieren en heeft thans nog een vergrote milt.
Men dacht aan een M. HODGKIN (geen verdere aanknopingspunten). Heeft een vergroeid tongfrenulum en een phimosis. Handen: duidelijke doch geringe syndactylie, welk verschijnsel familiair voorkomt.
Primovaccinatie met 6 ml vaccinia-gammaglobuline.
Heeft volgens de huisarts een normale primoreactie getoond. Later onderzoek leerde, dat de résistance globulaire iets verminderd was.

10. Volwassen man.
In de jeugd niet ingeënt wegens dauwworm en herhaaldelijk optredende stuipen. Lijdt aan astma.
Is op het moment van de vaccinatie geestelijk en lichamelijk zeer vermoeid in verband met een afgelegd examen en vertrek naar het buitenland, hetwelk over drie weken plaats moet vinden.
Primovaccinatie met 10 ml vaccinia-gammaglobuline.
Gemitigeerde „primo-reactie", weinig algemene verschijnselen.

11. Man, 36 jaar [1]). Zal voor een groot concern naar de tropen worden gezonden. In 1943 in een concentratiekamp *encefalitis* gehad, waarvoor hij een jaar werd verpleegd met de verschijnselen van een parese van linkerarm en -been.
*Re*vaccinatie: (hij was in zijn jeugd gevaccineerd) met 6 ml vaccinia-gammaglobuline.
Reactie: op beide entstrepen flinke, jeukende papels. Geen complicatie.

12. Arts 27 jaar. Analoog geval aan no. 8.
Vijf jaar geleden een *encephalitis postvaccinalis* gehad na primovaccinatie. Thans revaccinatie met 2 ml vaccinia-gammaglobuline.
Immuniteitsreactie.

13. Volwassen man.
Als kind vaak bronchitis. Is thans hooikoortslijder. In de familie komen astma en hooikoorts veel voor.
De vader is overleden aan een hersentumor.
De moeder lijdt aan hypertensie. Een broertje dat als kind encephalitis postvaccinalis heeft gehad, heeft hiervan toevallen overgehouden en is daaraan op 12-jarige leeftijd in een gesticht overleden.
Primovaccinatie met 2 ml vaccinia-gammaglobuline, gevolgd door primoreactie.

14. 21-jarige man. Acht jaar geleden verpleegd geweest voor een schedelbasisfractuur. Thans „nergens last van".
Primovaccinatie met vaccinia-gammaglobuline, waarschijnlijk 2 ml (hoeveelheid stond niet genoteerd).
Primoreactie.

Het bovenstaande is een greep uit onze gegevens. In geen van al onze gevallen zijn complicaties voorgekomen.

---

[1]) Niet door ons zelf gevaccineerd.

In de afgelopen jaren zijn wij, wat betreft de vaccinatie, voor vele moeilijke beslissingen komen te staan. Het betrof hier meest mensen, die naar „pokkengebieden" moesten vertrekken, en waar „wat mee was": diabetici, angina pectoris-patiënten, lijders aan astma, soms met emfyseem, „belasten", patiënten wier behandeling voor longtuberculose nog niet geheel beëindigd was, eczeempatiënten en dergelijke. In de literatuur hebben wij gevonden, dat ook KEMPE et al. (1956) eczeemkinderen onder bescherming van vaccinia-gammaglobuline inenten.

Dikwijls laten wij van tevoren een volledig neurologisch onderzoek verrichten, hetgeen het maken van een elektro-encefalogram met zich meebrengt, bijvoorbeeld in gevallen van frequente traumata capitis of van stuipen en toevallen in de anamnese. Meestal werd dan toch tot vaccinatie overgegaan.

Zwangeren vaccineren wij onder bescherming van 6–10 ml vaccinia-gammaglobuline. De hoeveelheid wordt afhankelijk gesteld van de pariteit en de duur van de zwangerschap.

In het bovenstaande hebben wij voorbeelden gegeven van revaccinaties na een vroegere encephalitis postvaccinalis. Ook zonder vaccinia-gammaglobuline schijnen deze herinentingen goed te verlopen. Zo beschrijven PUNTIGAM en DAIMER (1950) 15 personen, waarvan 11 éénmaal na hun encephalitis postvaccinalis waren gerevaccineerd, en 4 zelfs tweemaal. Twee hadden van hun vroegere complicatie zelfs restverschijnselen overgehouden. De herinentingen, welke 2–15 jaar na de laatste vaccinatie plaatsvonden en waarop door enkelen met goede puistvorming werd gereageerd, verliepen ongestoord.

De „actief-passieve immunisatie" ook wel, serovaccinatie" genoemd is enkele malen in de literatuur als profylactische, maatregel aanbevolen. Zo bijvoorbeeld door STUART (1947–1948), die het gebruik van vaccinia-immuunserum hiervoor noemt. STOLTE (1953) beveelt aan 20–40 ml citraatbloed van gevaccineerden in te spuiten. Het gelukte hem op deze wijze bij een 40-tal kinderen boven de drie jaar een meestal gemitigeerde, succesvolle, vaccinatiereactie te verkrijgen.

HERRLICH en EHRENGUT (1957) hebben „auf Anregung Holländischer Seite" enkele primovaccinaties verricht onder bescherming van normaal gammaglobuline. Zij beschrijven de resultaten van 125 inentingen. Zij kregen relatief veel missers.

SOULIER et al. die in 1958 een overzicht gaven van het profylactische en therapeutische gebruik van normaal en immuun-gammaglobuline bij 6602 personen, deden ook mededeling van het profylactische gebruik van vaccinia-gammaglobuline bij 12 kinderen. De reacties waren „gemitigeerd" en er was één misser.

Aan het einde van dit hoofdstuk willen wij met klem op de noodzakelijkheid van een goede preventie van de variola wijzen, waarvan men de verschrikkingen, nu ze in onze streken niet meer epidemisch gezien wordt, uit het oog verliest.

Aan het begin van dit hoofdstuk citeerden wij een Frans middeleeuws gezegde, aan het einde halen wij de woorden aan van de Engelse 19e eeuwse historicus MACAULY:

„The smallpox was always present, filling the churchyards with corpses, tormenting with constant fears whom it had not yet stricken, leaving on those whose lives it spared the hideous traces of its power, turning the babe into a changeling at which the mother shuddered, and making the eyes and cheeks of the betrothed maiden objects of horror to the lover".

Het is naar onze mening dikwijls ontstellend, hoe vaak om de minste geringste reden uit vrees voor een encefalitis, van een vaccinatie wordt afgezien. De indicatie tot vaccineren wordt veelal vergeten.

Wij menen in het vaccinia-gammaglobuline een middel te hebben, dat de bovengenoemde vrees grotendeels teniet kan doen.

# HOOFDSTUK VI.

## THERAPIE.

*Scale of dragon, tooth of wolf*
*Witch's mummy, maw and gulf*
*Of the ravin'd salt-sea shark,*
*Root of hemlock digg'd i' the dark.*
*Liver of blaspheming Jew,*
*Gall of goat, and slips of yew*
*Sliver'd in the moon's eclipse,*
*Finger of birth-strangled babe,*
*Ditch-delivered by a drab,*
*Make the gruel thick and slab:*
*Add thereto a tiger's chaudron*
*For the ingredients of our cauldron.*

Third witch uit Macbeth.

Het is duidelijk, dat over de therapie van een ziekte als de encephalitis postvaccinalis met onbekende aetiologie en pathogenese, daarbij nog relatief zelden voorkomend, geen eenstemmigheid heerst. Bij onze bezoeken aan de patiënten in verschillende klinieken bleken de opvattingen over de medicatie soms dan ook diametraal tegenover elkaar te staan. Sommigen bijvoorbeeld wilden nooit meer ACTH toepassen, anderen daarentegen wilden het niet meer missen. Hier speelt, behalve de betrekkelijke zeldzaamheid, ook de ervaring, opgedaan met andere post-infectieuze encefalitiden, een rol.

In het algemeen kunnen wij zeggen dat er op dit ogenblik drie hoofdbehandelingsmethoden zijn en wel:

1. de symptomatische behandeling,
2. de behandeling met vaccinia-immuunserum of vaccinia-gammaglobuline,
3. de behandeling met ACTH en bijnierschorshormonen.

De therapie met leverextract wordt niet — of klaarblijkelijk niet meer — toegepast. (Men zie hiervoor blz. 213.)

### Symptomatische therapie

Het geneesmiddelenarsenaal, waarover de therapeut de beschikking heeft, is tegenwoordig zeer uitgebreid.

Hyperpyrexie ziet men nog altijd behandelen met salicylaten, pyramidon en dergelijke. Dit alles, gecombineerd met afkoeling door middel van ijs of omwikkelingen in een nat laken, waarop eventueel een elektrische fan kan worden gericht.

Langzamerhand komt meer en meer in zwang het gebruik van largactil, pethidine, phenergan en dergelijke.

Bij comateuse patiënten wordt neussondevoeding toegepast en worden infusen gegeven, waarover wij niet verder behoeven uit te wijden. Belangrijk is het onmiddellijk ingrijpen bij ademhalingsstoornissen. Dikwijls hebben wij een „profylactische tracheotomie" zien doen, zodat de patiënt, indien noodzakelijk, onmiddellijk op een beademingsapparaat kon worden aangesloten. De moderne beademingstechniek heeft enkele malen levensreddend gewerkt.

In de moderne antibiotica heeft men thans krachtige hulpmiddelen ter bestrijding en ter voorkóming van de gevreesde longcomplicaties.

Het voorkómen van urineweginfecties bij mictiestoornissen blijft een moeilijke kwestie. Ons is een vrouwelijke patiënt bekend, die aan een dergelijke infectie is overleden.

## De behandeling met immuunserum of vaccinia-gammaglobuline

Voor hen, die het vacciniavirus verantwoordelijk stellen voor het ontstaan van de encephalitis postvaccinalis, of voor wie dit virus de voornaamste rol speelt in de keten van oorzakelijke factoren, zou men deze therapie een specifieke kunnen noemen. Zij, die succes hiervan (menen te) zien, gebruiken dit als argument ten voordele van de vacciniavirus-theorie.

In 1926 stelde Van Bouwdijk Bastiaanse voor, bij de behandeling van encephalitis postvaccinalis, immuunserum van dieren te gebruiken. Gordon (1925) had aangetoond, dat men dergelijke sera kon verkrijgen door herhaaldelijk krachtig te vaccineren.

In Nederland volgde Aldershoff (1926) Gordon na.

Al spoedig ging men er echter toe over bloed of serum te gebruiken van recent gevaccineerden.

Sir Thomas Hodder [1]) schijnt de eerste te zijn geweest, die dit heeft toegepast. Hij spoot een hoeveelheid van 5 ml bij een $4^1/_2$ jarig jongetje intrathecaal in met, naar het scheen, goed succes.

In ons land waren Hekman (1929 a, b, 1930) en Rozendaal (1929) de eersten, die het reconvalescentenserum voor behandeling toepasten. Deze therapie heeft algemeen ingang gevonden. In de verschillende publikaties over encephalitis postvaccinalis, waarin ziektegeschiedenissen van patiënten worden beschreven of in beschouwingen, vindt men deze behandeling genoemd: Eckstein et al. 1931, Mackenzie 1946, Keijzer en Nieuwenhuis 1947, Gorter 1949, Falk 1950, Vérin 1953, Crosnier 1953.

Over het succes wordt verschillend geoordeeld, hoewel in het algemeen bevredigende resultaten worden gemeld.

Mackenzie deelt mede, dat van 14 patiënten met reconvalescentenserum behandeld, er 6 overleden. Hiertegenover stond een groep van 44, niet met serum behandeld, van wie 23 stierven. Hij doet geen mededeling over de leeftijden, noch over de verdeling van ernstige en lichte gevallen over de

---

[1]) Geciteerd uit het „Further report of the Committee" (Engels Encefalitis-rapport).

twee groepen, zodat men weinig aan deze cijfers heeft. De therapie wordt zonder meer aanbevolen door STUART (l.c.).

Nadat men erin was geslaagd het gammaglobuline, de fractie uit het bloed, waaraan de meeste immuunlichamen zijn gebonden, te isoleren, lag het voor de hand dit middel in de therapie, in plaats van het serum, te gebruiken.

Toen wij over behoorlijke voorraden vaccinia-gammaglobuline konden beschikken hebben ook wij overwogen, dit als therapeutisch middel bij encephalitis postvaccinalis beschikbaar te stellen. Wij hebben ons daarom verdiept in de vraag, op welke wijze men zich de werking van deze stof zou moeten voorstellen. Wanneer immers bij volwassenen omstreeks de 14e dag de ziekte uitbreekt, is de pokpuist reeds gedeeltelijk ingedroogd en de huidreactie al lang over haar hoogtepunt heen.

Dit moet wijzen op het aanwezig zijn van een voldoende hoeveelheid antistoffen; met het toedienen van het vaccinia-gammaglobuline zou men niet anders doen dan deze hoeveelheid vergroten. Deze zelfde redenering zou men kunnen toepassen, wanneer men een eventueel commensaal virus als oorzaak aanneemt; de hiertegen gerichte antistoffen zouden hoogstwaarschijnlijk óók wel aanwezig zijn in dit vaccinia-gammaglobuline. Aan de andere kant hebben laboratoriumonderzoekingen aangetoond, dat er juist bij de encephalitis postvaccinalis uit het bloed van sommige patiënten vacciniavirus kon worden geïsoleerd, op een tijdstip, waarop de viremie normaliter al lang zou zijn verdwenen. Op de een of andere manier schieten de afweerkrachten hier dus te kort, absoluut of relatief. In het eerste geval door een stoornis in de aanmaak van de antistoffen; in het tweede geval, doordat ergens in het lichaam een secundaire haard aanwezig is, die bijvoorbeeld in het cerebrum gelokaliseerd kan zijn. In deze gevallen zou het dus wèl zin hebben een grote hoeveelheid antistoffen toe te voeren.

De cellen, waarin het virus zich eenmaal had genesteld, zouden door deze extra aangevoerde antistoffen niet meer kunnen worden gered. Uitbreiding van het proces, dat wil zeggen, verergering of het ontstaan van complicaties, zou men echter wèl kunnen voorkómen door neutralisatie van het circulerende, of uit de cel komende virus.

Bij zuigelingen, met hun veel kortere incubatietijd (gemiddeld 9 dagen), is de vaccinatiereactie bij het uitbreken van de encephalitis postvaccinalis dikwijls nog niet eens op haar hoogtepunt. Hier kan men zonder meer aannemen, dat er in vele gevallen nog niet voldoende antistoffen aanwezig zijn, zodat de toegediende vaccinia-gammaglobuline het nog aanwezige virus kan neutraliseren. Wij kunnen ons voorstellen, dat aan een toxisch effect een halt wordt toegeroepen.

Voor de wijze waarop, gesteld dat wij uitsluitend met een allergisch gebeuren te maken zouden hebben, het vaccinia-gammaglobuline op een eenmaal uitgebroken allergische reactie invloed zou uitoefenen, hebben wij geen verklaring.

Het is echter op grond van de onderzoekingen van BENDA en URQUIA

niet uit te sluiten, dat het gammaglobuline enige werking heeft. Deze auteurs namelijk deelden in 1947 mede, dat er in het serum van sommige mensen constant een factor voorkwam, die de werking van histamine (histamine-shock!) bij caviae kon tegengaan: „pouvoir protecteur antihistaminique" (BENDA 1959).

Allergici hebben een absoluut of relatief tekort aan deze factor. Therapeutisch zou dus toediening van deze „pouvoir protecteur antihistaminique" resultaat moeten hebben. De auteurs spoten dus dergelijke sera, later ook gammaglobuline, bij asthmatici, lijders aan eczeem, urticaria, in het algemeen personen met een diathèse neuro-arthritique, met succes in! (BENDA et al. 1958, 1959, BENDA 1959).

Ook FRIEDLAENDER et al. (1958) en BROWN et al. (1958) meldden successen bij astma met gammaglobuline.

In de literatuur konden wij indertijd niets over de behandeling van encephalitis postvaccinalis met gammaglobuline vinden, wel over de behandeling van een andere postinfectieuze encefalitis met dit middel, namelijk die na mazelen. Hier werd normaal-gammaglobuline gebruikt. De berichten hierover waren met elkaar in strijd.

HOYNE en SLOTKOWSKI (1947) hebben geen mening over het effect, evenmin als LITVAK (1947). JACK et al. (1952) geloofden niet, dat het werkzaam was. Toch wordt men getroffen door de beschrijvingen van een soms dramatisch herstel, dat echter ook spontaan kan optreden! Wanneer dit herstel echter volgt niet lang na de toediening van het gammaglobuline, brengt men dit hiermede in verband.

ODESSKY et al. gaven in 1953 een uitspraak in positieve zin: gammaglobuline in *grote* dosering, 2,2 ml per kg lichaamsgewicht, zou van grote therapeutische waarde zijn bij de encefalitis na mazelen. Zij observeerden drie groepen patiëntjes. De eerste groep werd alleen symptomatisch behandeld, de tweede met 4–16 ml gammaglobuline, de derde met 20 ml of meer. Deze laatste groep kreeg de dosering van 2,2 ml/kg lichaamsgewicht en hier was het succes opvallend. Er waren géén sterfgevallen en minder restverschijnselen. De totale dosis werd in 36–48 uur gegeven.

GREENBERG et al. (1955 a) kwamen tot een tegengestelde conclusie. Bij ons rees echter twijfel aan de vergelijkbaarheid van de desbetreffende groepen.

Over bovenstaande gegevens en over de vroegere mededelingen omtrent al of niet vermeende successen, met reconvalescentenserum verkregen, beschikten wij, toen wij begin 1956 een hoeveelheid vaccinia-gammaglobuline voor therapeutische doeleinden konden reserveren.

Indien er geen bepaalde voorkeurtherapie bestond stelden wij aan de verschillende behandelende klinici het gebruik hiervan voor.

Bij de toediening werd de methode van ODESSKY et al. nagevolgd: een hoeveelheid van 2,2 ml/kg lichaamsgewicht, in 48 uur toe te dienen. De eerste inspuitingen moesten zo mogelijk nog op de eerste ziektedag worden gegeven. Later dan de 2e ziektedag werd niet meer met deze therapie begonnen.

Het is de bedoeling geweest om in de loop der jaren drie groepen te vormen:

1. een groep, waarbij alleen symptomatische behandeling werd toegepast;
2. een groep, waarbij deze behandeling gecombineerd werd met de toediening van vaccinia-gammaglobuline;
3. een groep, waarbij de symptomatische behandeling gecombineerd werd met ACTH, c.q. bijnierschorshormoon.

Als criteria voor het succes zouden bijvoorbeeld kunnen dienen de letaliteit en het vóórkomen of voorkómen van restverschijnselen.

De drie zo gevormde groepen zijn nog niet groot genoeg om een vergelijking tussen de behandelingsmethoden mogelijk te maken. Hiervoor zijn verschillende redenen te noemen.

Zo werden soms de vaccinia-gammaglobuline-inspuitingen door de behandelende klinici gecombineerd met het geven van ACTH of cortison.

Bij de militaire patiënten kwamen veel myelitiden voor, die quoad sanitationem een slechtere prognose hebben dan de encefalitis. De militairen kregen vrijwel allen vaccinia-gammaglobuline. De myelitis-controlegroep in de burgermaatschappij bleef echter uit!

Er was voldoende ouder vergelijkingsmateriaal aanwezig. Wij achten dit echter ongeschikt in verband met de moderne therapie, die quoad vitam et sanitationem betere resultaten boekt dan de vroegere methoden!

Een deel van de patiënten viel als vergelijkingsmateriaal ook weg, namelijk de zeer licht verlopende gevallen, die vrijwel zonder enige therapie snel genazen.

Wij zullen nog enige tijd door moeten gaan met het verzamelen van gegevens.

In de loop der jaren hebben wij 15 ziektelijsten ter inzage gekregen van met vaccinia-gammaglobuline behandelde patiënten, te weten 13 volwassenen (waarvan bij drie de behandeling gecombineerd was met ACTH casu quo bijnierschorshormoontoediening) en 2 van kleuters.

Er was één sterfgeval, één patiënt had een volledige dwarslesie als restverschijnsel, een andere enkele paretische spiergroepen aan de benen, en een derde toonde volgens de familie karakterveranderingen.

Wij hebben gevallen gezien, waarbij men getroffen werd door een inderdaad dramatisch herstel, weer andere, waarbij men zich afvroeg of de therapie enig nut had. Dit alles vindt men ook bij de andere behandelingsmethoden; de encephalitis postvaccinalis is zeer grillig in haar beloop.

Een oordeel over de waarde van de therapie met vaccinia-gammaglobuline is dus nog niet uit te spreken. Onze groepen zijn daartoe nog te klein en te heterogeen.

Kempe (1960) die het vaccinia-gammaglobuline bij twaalf gevallen van e.p.v. toepaste deelt mede, dat er geen „clinical evidence" was dat het beloop werd beïnvloed.

Tijdens het propageren van de therapie kregen wij kennis van andere, hierop betrekking hebbende, publikaties. Lundström (1956) sterkte ons in

het voornemen, de therapie voort te zetten. Ook hij was namelijk van mening dat, aangezien er geen voorkeursbehandeling bestond, het vaccinia-gammaglobuline een kans moest krijgen.

SOULIER et al. (1958) deelden mede, dat zij met het vaccinia-gammaglobuline een spectaculair succes bij complicaties van de vaccinatie — vaccinia generalisata, heftige vaccinale reacties met hyperthermie en dergelijke — boekten. Het gebruik bij vier patiëntjes met een heftige reactie, waarbij meningeale en cerebrale verschijnselen optraden, werd gevolgd door een snel succes.

Ook FASQUELLE (1958) noemde bij de therapeutische mogelijkheden het vaccinia-gammaglobuline.

Wij werden verder in het gebruik hiervan aangemoedigd door de successen, die Russische auteurs meenden behaald te hebben met de immunotherapie bij de Russian spring summer encephalitis.

## De behandeling met ACTH en bijnierschorshormonen

HYMAN (1950), die de postvaccinale encefalitis als een allergisch syndroom beschouwde, beval als therapie antihistaminica gecombineerd met ACTH of bijnierschorshormoon aan.

Het ACTH werd ook aanbevolen door MILLER (1951) en het U.S. Armed Forces Medical Journal 1951 No. 12, waarin men herinnerde aan het profylactische en therapeutische effect hiervan bij de experimentele allergische encefalomyelitis.

In 1951 deed zich in ons land de gelegenheid voor het hormoon toe te passen, toen er ten gevolge van de massavaccinaties vele encephalitis postvaccinalis-gevallen voorkwamen. LIGTERINK (1951) behandelde enkele patiënten met goed resultaat en ook HOOGEWIND (1954) deed een mededeling van successen. Ook SMEETS en SOETERS (1951) zagen succes bij de behandeling van twee patiënten. De temperatuur was binnen 24 uur normaal.

In de literatuur zijn publikaties over deze behandeling, althans voor zover ons bekend, schaars. Wij vonden nog een mededeling van NOSSEL en RABKIN (1956) en van EHRENGUT et al. (1959).

Over het toepassen van het middel bij encephalitis postvaccinalis wordt verschillend geoordeeld. Op theoretische overwegingen is men bevreesd voor bijwerkingen, die bij toepassingen op ander gebied werden gezien. Zij, die aan het vacciniavirus of aan een commensale infectie de hoofdrol toeschrijven bij het ontstaan van de encephalitis postvaccinalis, wijzen erop, dat de virologen door injecties met ACTH of cortison proefdieren voor allerlei virusinfecties gevoeliger kunnen maken. Hierdoor zou men aan de werking van deze hormonen allerlei verergeringen of nieuw optredende symptomen kunnen toeschrijven. Men bedenke echter, dat de encephalitis postvaccinalis een zeer grillig verlopend ziektebeeld is.

Zo beschrijft HOOGEWIND een patiënt, een 9-jarige jongen, die de 2e dag van de therapie 's ochtends in bed werd aangetroffen, er bleek en betrokken uitziend, met hevige buikpijn en een ondertemperatuur van 35,4 °C.

Hetzelfde lazen wij in de ziektegeschiedenis van een 20-jarige man, die behandeld werd met 6 × 20 E. Twaalf uur na het begin van deze therapie bij de vrijwel niet zieke patiënt voelde deze zich zwaar ziek, had een hoogrode kleur en een temperatuur van 35,6 °C!

Nog meer indruk maakt het volgende geval.

Een 25-jarige vrouw wordt opgenomen met een aanduiding van nekstijfheid en een lichte krachtsvermindering in de benen. Zij krijgt ACTH. Plotseling ontwikkelt zich, post of propter, het volledige syndroom van een dwarslesie, die bleef bestaan. Zij overleed enkele maanden later aan een urineweginfectie.

Aan de andere kant ziet men hopeloos lijkende gevallen $^1/_2$–1 dag na het begin van de therapie zich snel herstellen.

Ehrengut et al. (1959) beschrijven zo'n dramatisch herstel bij een zuigeling na intralumbale toediening van hydrocortison. In Nederland werd het eerste geval van encefalomyelitis, bij een militair, op deze wijze behandeld door Gödden [1]), die met deze methode goede resultaten had gezien bij de behandeling van tuberculeuze meningitis (1960).

Zowel met de symptomatische therapie alleen, als met de combinatie hiervan met vaccinia-gammaglobuline of ACTH heeft men éclatante successen gezien.

Welke behandeling men toepast hangt af van het inzicht, dat men in het ziekteproces heeft en van de ervaring.

Wij hebben ons afgevraagd, of de combinatie van ACTH met vaccinia-gammaglobuline niet beter zou zijn dan het afzonderlijke gebruik van deze stoffen. Wij zouden ons kunnen voorstellen, dat de verminderde weerstand van het individu, welke men van de ACTH vreest, zou kunnen worden gecompenseerd door vaccinia-gammaglobuline met zijn hoog gehalte aan antistoffen.

---

[1]) Mondelinge mededeling.

# HOOFDSTUK VII

## SAMENVATTING

In deze studie worden de resultaten vermeld van een onderzoek naar de epidemiologie, aetio-pathogenese, profylaxe en therapie van de postvaccinale encefalitis.

De klinische uitingsvormen van deze ziekte bij de zuigeling en bij de volwassene zijn niet algemeen bekend. Ditzelfde geldt voor de vaccinatiereactie, de vaccinia.

De primovaccinatie van rekruten, welke wettelijk is geregeld, gaf gelegenheid de *vaccinia bij volwassenen* te leren kennen. Voor wat het koortsbeloop betreft, werd gevonden, dat op de (2e) 3e–5e dag post vaccinationem bij ongeveer 50 % een meest lichte, één of enkele dagen durende verhoging van de temperatuur optreedt. Omstreeks de 8e–9e dag volgt de eigenlijke vaccinatiekoorts. Het tijdstip, waarop deze optreedt, is onder meer afhankelijk van de virulentie van het gebruikte vaccin. Bij gebruik van zwak virulente lymfen treedt zij enkele dagen later op.

De eerste koortstop behoeft niet altijd door deze „eigenlijke vaccinatiekoorts" te worden gevolgd; deze kan ontbreken. Ook is voorgekomen dat zij lager is dan de eerste. Voor wat de volwassene betreft vonden wij dit nog niet in de literatuur beschreven.

De algemene verschijnselen kunnen een zeer bont beeld geven, dat veelal zeer moeilijk van een beginnende encefalitis is te onderscheiden.

Voor de differentiaaldiagnose is het volgende van belang:

1. Een vaccinatiereactie is altijd *vacciniaal;* de verschijnselen ontstaan op het tijdstip, waarop de pustulaire reactie op haar hoogtepunt komt. Zij verdwijnen met de koorts.
   (N.B. Reeds bij de eerste top kunnen verschijnselen optreden.)
2. De symptomen van een postvaccinale encefalitis treden gewoonlijk op nà de vaccinatie-reactie, meestal na een periode met een vrijwel normale temperatuur, waarin de patiënt zich goed voelt en dikwijls zijn werkzaamheden reeds heeft hervat.
3. De verschijnselen van een postvaccinale encefalitis beginnen in ongeveer 2/3 deel der gevallen met een nieuwe stijging van de temperatuur. Deze 3e koortstop, mits niet berustend op een andere aandoening, zoals bijvoorbeeld een angina, is *typisch* voor de encefalitis.
4. De liquor toont bij encefalitis altijd afwijkingen. Deze ontbreken bij de vaccinatiereactie.

De voorgekomen gevallen van postvaccinale encefalitis werden door de zogenaamde „Kleine Encefalitis Commissie" van de Gezondheidsraad, in vier rubrieken ingedeeld:

I. Zekere gevallen.
II. Enigszins twijfelachtige gevallen; hoogstwaarschijnlijk wel encephalitis postvaccinalis.
III. Gevallen, waarbij de kansen, dat men al of niet met de ziekte te maken heeft, gelijk zijn.
IV. Gevallen, waarvan weinig meer bekend is, dan dat de vaccinatie door ziekte of dood werd gevolgd, echter op een dusdanig tijdstip, dat het niet geoorloofd is, deze gevallen geheel uit te schakelen.

Mede op grond van de resultaten van ons onderzoek wordt thans een andere methode van indelen gevolgd. Ook complicaties, andere dan postvaccinale encefalitis, worden gerubriceerd.

De in totaal 36 tijdens ons onderzoek voorgekomen ziektegevallen van postvaccinale encefalitis onder de volwassenen konden in vier groepen worden onderverdeeld:

| | |
|---|---|
| 1. gevallen met in hoofdzaak symptomen van encefalitis: | 15 = 41,7 % |
| 2. gevallen met in hoofdzaak symptomen van meningitis: | 4 = 11,1 % |
| 3. gevallen met symptomen van meningo-myelo-encefalitis: | 10 = 27,8 % |
| 4. gevallen met in hoofdzaak symptomen van myelitis: | 7 = 19,4 % |

*De vaccinatiereactie van de zuigeling* hangt onder meer af van de leeftijd, waarop wordt geënt. Pasgeborenen reageren gewoonlijk zeer weinig. De normale vaccinatiereactie van de oudere zuigeling is weinig beschreven.

Volgens de gangbare opvatting is een pokkeninenting op zuigelingenleeftijd onschadelijk, waardoor verschillende ziekteverschijnselen in de periode na de enting dikwijls aan andere oorzaken worden toegeschreven. Dit geschiedt te meer daar deze verschijnselen, waaronder stuipen geen uitzondering zijn, zeer vroeg kunnen optreden, op een tijdstip, waarop er plaatselijk nog weinig of geen reactie te zien behoeft te zijn.

De aandacht wordt gevestigd op de mors subita als typische vaccinatiedood.

Ook bij zuigelingen kan men de *encefalitis, casu quo de encefalopathie,* in groepen onderverdelen naar de symptomen, die het beeld beheersen.

Onze 47 gevallen hebben wij als volgt ingedeeld:

| | |
|---|---|
| 1. mors subita | 6 = 12,8 % |
| 2. gevallen beheerst door convulsies | 22 = 46,8 % |
| 3. gevallen beheerst door symptomen van een encefalitis | 8 = 17 % |

| | | |
|---|---|---|
| 4. | gevallen onder het beeld van gastroïntestinale verschijnselen | 8 = 17 % |
| 5. | „overige" | 3 = 6,4 % |

Bij vergelijking met de indeling van de gevallen bij de volwassenen blijkt wel, dat bij de zuigelingen geheel andere verschijnselen op de voorgrond treden.

Voorbeelden van de groepen werden gegeven.

Onder groep 2 kwamen ziektegevallen voor zonder koorts bij zuigelingen jonger dan 3 maanden.

In de onder de 4e groep beschreven gevallen geleek het beeld op een intoxicatie. Vooral in deze groep was de prognose ongunstig: 5 sterfgevallen.

Het ziektebeeld bij de zuigeling, beter gezegd van het kind jonger dan 2 jaar, toont bepaalde verschillen, vergeleken met dat bij de oudere kinderen en volwassenen. De symptomatologie wordt vooral beheerst door *convulsies*. De gemiddelde *incubatietijd* blijkt korter te zijn dan bij de volwassene; zij neemt toe met de leeftijd, zoals uit de volgende opgave blijkt:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. | kinderen: jonger dan 2 jaar | gem. incubatietijd | 9,6 | dagen |
| 2. | kleuters: 2—6 jaar | „ „ | 11,3 | „ |
| 3. | schoolkinderen: 7—12 jaar | „ „ | 11,9 | |
| 4. | adolescenten: 13—18 jaar | „ , | 12,4 | „ |
| 5. | volwassenen: ouder dan 18 jaar | „ „ | 13,2 | „ |

De gemiddelde incubatietijden werden alleen voor de rubrieken I en II berekend.

Significante verschillen in incubatietijd bestaan tussen de volwassenen enerzijds en de kleuters en kinderen jonger dan 2 jaar anderzijds. Bovendien verschillen significant de adolescent, het schoolkind en de kleuter, met het kind onder de 2 jaar.

Bij kinderen jonger dan 2 jaar vond De Vries nooit het typische beeld van de demyeliniserende periveneuze encefalitis, zoals het eerst beschreven door Van Bouwdijk Bastiaanse, doch beelden van een encefalopathie.

Bij personen boven de 2 jaar komt histopathologisch ook een encefalopathie voor, doch typisch is hier het klassieke beeld, door De Vries microgliaencefalitis genoemd. Volgens hem is deze vorm van encefalitis vóór 1923, het begin van de encephalitis postvaccinalis-era in Europa, nog niet beschreven.

Het patiëntenmateriaal telde 6 gevallen van een encefalitis na revaccinatie.

Besproken worden de begrippen *biologische* en *administratieve revaccinaties*.

Bij de bestudering van de *letaliteit* kwamen enkele bijzonderheden voor den dag. Zo bleken in de officiële statistieken alleen de ziekte-, en dus ook de sterfgevallen ingedeeld in de rubrieken I en II, te zijn opgegeven. Bo-

vendien was het aantal sterfgevallen aan encephalitis postvaccinalis, bij het Centraal Bureau voor de Statistiek aangegeven, verschillend van dat aan de Kleine Encefalitis Commissie bekend.
Over het tijdperk 1941 tot en met 1958 kwamen 48 sterfgevallen bij kinderen jonger dan 2 jaar en 19 bij personen boven de 2 jaar in de officiële encephalitis postvaccinalis-statistiek voor. Bij het Centraal Bureau voor de Statistiek waren echter nog respectievelijk 44 en 18, aan de Kleine Commissie niet bekende, sterfgevallen geregistreerd, zodat voor de genoemde periode het totale aantal tweemaal zo hoog wordt: 92 en 37!

De letaliteit van de geverifieerde gevallen bij kinderen jonger dan twee jaar, bedroeg over het tijdvak 1952–1958 voor de rubrieken I tot en met IV 44,4 %, die over het tijdvak 1924–1951 29,4 %.

Voor personen boven de 2 jaar was over de genoemde tijdvakken de letaliteit respectievelijk 14,3 en 26,7 %.

Voor militairen bedroeg zij over de periode 1955–1960 9,5 %.

De letaliteit wordt gunstig beïnvloed door de moderne therapie.

Bij *het epidemiologische onderzoek* werden de factoren nagegaan, welke voor het ontstaan van de aandoening van belang konden zijn, factoren dus die de frequentie in gunstige dan wel in ongunstige zin veranderen.

Als één van de belangrijkste factoren wordt de *leeftijd* aangenomen en wel in dien zin, dat de frequentie met de leeftijd toeneemt. De leeftijd met de laagste frequentie zou die van de zuigeling zijn, hoewel de verschillen tussen het 1e en het 3e jaar, volgens literatuurgegevens, niet significant doch wel opvallend zijn. Deze significantie treedt het eerst na het 4e – 5e levensjaar op, althans volgens Duitse en Oostenrijkse onderzoekingen.

Wynne-Griffith, die de laatste Engelse statistiek over de jaren 1951 tot en met 1957 opmaakte, komt tot een andere, verontrustende conclusie, namelijk dat de frequentie van de 0-jarigen veel hoger is dan die van de 1–4 jarigen.

Het is niet na te gaan of een dergelijke situatie ook voor Nederland geldt, aangezien de bij de wet geregelde primovaccinaties vrijwel uitsluitend bij 0- en 1-jarigen, worden verricht. De frequentie voor 0- en 1-jarigen over de periode 1946 t.m. 1958 berekend, bedraagt voor de geverifieerde gevallen respectievelijk 1 op 25.400 en 1 op 14.600. Berekent men het aantal ziektegevallen aan de hand van de letaliteitscijfers, welke door de niet-geverifieerde sterfgevallen van het Centraal Bureau voor de Statistiek worden vertegenwoordigd, en telt men deze voor de bepaling van de frequentie mede, dan wordt deze respectievelijk 1 op 17.700 en 1 op 4850.

De medische subcommissie van de Staatscommissie, welke de regering moest adviseren inzake de wederinvoering van een wettelijke regeling van de vaccinatie, hield in 1938 rekening met een frequentie van 1 op 15.333 (er waren toen geen sterfgevallen bekend). Voor wat de frequentie betreft is de situatie voor de 0-jarige dus niet veranderd.

De invloed van een *bestaande immuniteit* tegen vaccinia, komt tot uitdrukking in de frequentie na revaccinatie. Deze was door Terburgh berekend

in 1929 te zijn 1 : 50.000 — 1 : 100.000. Zij is sedert dien niet veranderd (Tilburg 1951, 2 op 99.400; militairen 3 op 164.000).

Bij revaccinatie-encefalitiden, waarbij plaatselijk met een immuniteitsreactie is gereageerd, treft men in cerebro verschillende niet-typische veranderingen aan.

Nagegaan werd, wanneer bij een revaccinatie ernstig rekening moest worden gehouden met het ontstaan van encefalitis, of met andere woorden, wanneer de beschermende graad van immuniteit grotendeels zou zijn verdwenen (biologische en administratieve herinentingen).

Uit de gegevens van de stad Tilburg werd berekend, dat reeds 1 jaar na een primovaccinatie 20 % bij een herinenting deze immuniteit, te oordelen naar de huidreactie, geheel of grotendeels bleek te hebben verloren. Na 37 jaar is dit percentage 50 geworden.

Voorgesteld wordt de eerste herinenting bij personen, bij wie een geslaagde eerste inenting langer dan 25 jaar geleden heeft plaatsgehad, als een „potentiële primovaccinatie" te beschouwen. Deze termijn van 25 jaar is echter arbitrair gekozen.

Het *geslacht* lijkt geen duidelijk aantoonbare invloed op de frequentie te hebben, evenmin als *het ras*.

Bij de bestudering van de invloed van een *endogene dispositie* werd uitgegaan van de opvatting, dat elke ziekte tenslotte constitutioneel wordt bepaald. A priori wordt zowel het bestaan van een verhoogde als van een verminderde gevoeligheid aangenomen. Deze verhoogde gevoeligheid zou blijken uit het familiaire voorkomen van de zeldzame postvaccinale encefalitis, soms met enige jaren tussenpoos, in hetzelfde gezin. Voordat echter het bestaan van een endogene familiaire factor wordt aangenomen dient men óók rekening te hebben gehouden met de invloed van uitwendige factoren. Veelal worden deze bij het familiaire onderzoek vergeten of verwaarloosd.

Bij het nemen van een beslissing of men een primovaccinatie zal verrichten bij iemand, die bepaalde stigmata vertoont, zal men in het algemeen zoveel factoren tegen elkaar moeten afwegen, dat men veelal slechts opportunistisch kan handelen.

Bij het epidemiologische onderzoek werd eveneens aandacht besteed aan het bestaan van een *verkregen dispositie*. Het is mogelijk dat infectieziekten, vooral die van het centrale zenuwstelsel, en traumata capitis een dergelijke dispositie veroorzaken. In de praktijk behoeft men blijkbaar hiermede niet al te veel rekening te houden, vooropgesteld dat bepaalde voorzorgsmaatregelen worden getroffen. Zo worden bij militairen, die bijvoorbeeld een commotio hebben gehad, de primovaccinaties wèl verricht, wanneer hierna tenminste zes maanden verlopen zijn en er geen klachten bestaan.

Aan het bestaan van de zogenaamde „*geografische factor*", die de grote geografische verschillen in frequentie zou moeten verklaren, wordt niet geloofd.

Deze verschillen kunnen namelijk op andere wijze worden verklaard en wel door:

1. de gemiddelde leeftijd, waarop in de verschillende landen wordt gevaccineerd;
2. de wijze, waarop de frequentie wordt berekend. Dikwijls worden primo- en revaccinaties bij elkaar genomen, waardoor zij daalt.
3. de geneeskundige voorziening van een land;
4. een rasdispositie ?;
5. klimaatsinvloeden ?;
6. de criteria, welke men aan de diagnose stelt.
   Dit speelt vooral een rol bij de zuigeling.
7. de aandacht, die in verschillende landen aan het ziektebeeld wordt besteed;
8. eventueel: de gebruikte vaccinsoort;
9. de bestaande — passieve — immuniteit van de zuigeling op het moment van de vaccinatie. Deze factor zal een rol spelen in landen, waar revaccinaties periodiek worden verricht.

De *plaatselijke factor*, verantwoordelijk gesteld voor de zogenaamde groeps- of haardvorming, wordt aan de hand van in de literatuur en zelfgegeven voorbeelden besproken.

Ook hier kunnen bepaalde invloeden worden onderscheiden:

1. de leeftijd;
   De in Nederland gegeven voorbeelden van groepsvorming traden op bij de inenting van kleuters en volwassenen.
   Bij de inenting van zuigelingen doet zij zich zo goed als niet of niet voor.
2. het klimaat ?;
3. het gebruik van zogenaamde neurotrope vaccins;
4. de persoon van de vaccinateur;
   Bij de bestudering van de groepsvorming werd ook de rol, die de inentende arts in het geheel zou kunnen spelen, nagegaan. Het viel namelijk op, dat in enkele gevallen dezelfde vaccinateur betrokken was, en bovendien dat deze soms jaren later nog eens een vaccinatie had verricht, welke door encefalitis werd gevolgd. Aan de hand van het aantal vaccinaties, door 21 vaccinateurs verricht, en de hierbij opgetreden ziektegevallen, werd deze „rol" nagegaan. De gegevens suggereren inderdaad, dat de vaccinateur in de speciale constellatie van factoren, welke de ziekte doet ontstaan een bepaalde, zij het (nog) onbekende rol zou kunnen spelen.
5. de massavaccinatie.
   Diverse gevallen van groepsvorming zijn voorgekomen na massavaccinaties. Het is bekend, dat de frequentie tijdens en na de massavaccinaties stijgt.
6. het gelijktijdig vóórkomen met andere infectieziekten;
7. een dispositie. Als een speciale uiting van groepsvorming zou men kunnen beschouwen het gelijktijdig vóórkomen van méér dan één geval in een gezin.

Het zal een groot verschil uitmaken voor het ontstaan van postvaccinale encefalitis of de enteling in een goede dan wel slechte *conditie* verkeert. Elke factor, welke een weerstandsvermindering geeft, zal theoretisch het ontstaan casu quo het uitbreken van de ziekte bevorderen. Als dergelijke factoren worden genoemd:

1. lichamelijke en geestelijke (over-)vermoeidheid;
2. het combineren van de primovaccinatie met andere inentingen.
   De combinatie van een echte herinenting tegen pokken met een andere vaccinatie wordt onder bepaalde omstandigheden geoorloofd geacht.

Als andere weerstandsverzwakkende factoren werden genoemd: chirurgische ingrepen, graviditeit, worminfecties, het samentreffen van de vaccinatie met een infectieziekte en korte tijd geleden plaatsgehad hebbende traumata capitis.

Algemeen wordt aangenomen, dat het *klimaat* (het weer) een grote invloed kan uitoefenen op het uitbreken c.q. ontstaan van ziekteverschijnselen.

Wat de postvaccinale encefalitis betreft wijzen de ons ter beschikking staande gegevens er niet op, dat het klimaat een algemene invloed uitgeoefend had op de frequentie van e.p.v. in het tijdperk 1952 tot en met 1958.

Aan de hand van een bespreking van enkele ziektegevallen wordt echter gesteld, dat in sporadische gevallen weersinvloeden zeker een invloed op het uitbreken (ontstaan) van de ziekteverschijnselen hebben gehad.

Uit de ziektegeschiedenissen komt het *zonnebad* (zonnebestraling) als ongunstige factor naar voren. Beschreven wordt een dodelijk verlopen geval na een revaccinatie, waarbij de sectie behalve een encefalopathie ook (andere) afwijkingen, zoals men die bij een warmtestuwing ziet, werden aangetroffen.

Het vaccineren ten tijde van het *vóórkomen van infectieziekten* kan met een grotere frequentie gepaard gaan. Dit is in de literatuur enkele malen beschreven. Drie mogelijkheden doen zich voor en wel:

1. ook zonder vaccinatie zou een encefalitis zijn opgetreden;
2. ook zonder het uitbreken van de infectieziekte zou zij ontstaan zijn;
3. alleen door de wederzijdse beïnvloeding van de infectieziekte en de vaccinia kon de encefalitis ontstaan.

Een eigen voorbeeld wordt gegeven. In een dorpje, waar vele gevallen van meningo-encefalitis voorkwamen, werd de enige sinds drie maanden verrichte primo-vaccinatie door een „encephalitis postvaccinalis" gecompliceerd.

Het is buitengewoon moeilijk het afzonderlijke aandeel van de beide infecties in het ontstaan van de encefalitis te bepalen. Het laboratoriumonderzoek kan soms helpen.

Het oudst bekend is het samengaan met poliomyelitis. Enkele nieuwe voorbeelden hiervan, waarbij virus-isolaties uit de feces plaats vonden, werden beschreven. De vooruitgang van de virologie heeft het thans mogelijk gemaakt het samengaan met andere virusinfecties aan te tonen.

Zo werd bij een zuigeling met postvaccinale encefalitis uit feces en keelsecreet een EMC-stam geïsoleerd, waartegen zich in het bloed antistoffen ontwikkelden. Bij een andere patiënt werd een complicerende bofinfectie aannemelijk gemaakt door een stijging van de complementbindende antistoffen. Bij een overleden zuigeling werden in cerebro de cysten van toxoplasma gondii gevonden.

Het is bekend, dat het ontbreken van sommige bestanddelen uit de *voeding* aanleiding kan zijn tot het ontstaan van afwijkingen van het centrale zenuwstelsel. Bij dieren blijkt een inadequate voeding een grote invloed te hebben op het ontstaan van cerebrale afwijkingen. Het is a priori dus niet uit te sluiten, dat dit ook het geval kan zijn bij de mens met betrekking tot de postvaccinale encefalitis. Ons onderzoek gaf hiervoor geen aanknopingspunten.

De *betekenis van het vaccin* voor het ontstaan van de postvaccinale encefalitis is nog duister.

Als factoren, welke met het ontstaan van de postvaccinale encefalitis verband zouden kunnen houden, werden genoemd en besproken:

1. de veranderde bereiding en samenstelling van de lymfe;
2. de verontreiniging van de lymfe met micro-organismen;
3. de virulentie;
4. de passage over het konijn;
5. de ouderdom van de gebruikslymfe;
6. andere eigenschappen;
7. neuropathogeniteit;
8. de methodiek der enting.

Voor de opvatting dat het ontstaan van de encefalitis zou samenhangen met de veranderde bereiding en samenstelling van de lymfe, zijn geen duidelijke argumenten te vinden.

Verontreiniging met micro-organismen kan bezwaarlijk als een factor worden aangemerkt, daar ook na gebruik van steriel neurovaccine (Gallardo) ziektegevallen in dezelfde frequenties bleven vóórkomen.

In de literatuur vonden wij geen mededelingen over het vóórkomen van encefalitis na gebruik van primair steriele cultuurvaccines. Door ons werd een dergelijk vaccin op grote schaal toegepast; de encefalitisfrequentie daalde niet.

Bij de invloed, welke de *virulentie* op het ontstaan van het proces zou kunnen hebben, werd uitvoeriger stilgestaan.

Het is een feit, dat de virulentie bij de moderne vaccines is toegenomen, hetgeen volgens veler opvatting het ontstaan van de ziekte zou bevorderen. Een hoge virulentie namelijk zou aanleiding geven tot een sterkere generalisatie van het plaatselijk geïntroduceerde vacciniavirus, waardoor dit de diverse organen gemakkelijker en in grotere concentratie zou kunnen bereiken, onder andere ook het cerebrum. De encefalitis zou hiermede kunnen samenhangen. Bij proefdieren, welke aan een generalisatie te gronde

gingen, werd echter nooit een encefalitis gevonden. Dit was evenmin het geval bij patiëntjes, die aan een generalisatie, verband houdend met een hypogammaglobulinemie, te gronde gingen. Hiervan werd een eigen geval medegedeeld.

Velen leggen verband tussen de heftigheid van een reactie en het optreden van de encefalitis, in dien zin, dat de kans daarop groter wordt naarmate de reactie sterker is. Anderen zijn van mening, dat dit verband niet bestaat, aangezien de encefalitis bij missers ook beschreven is. HERRLICH is van mening, dat juist bij geringe reacties een grotere kans bestaat. Er is echter nooit een onderzoek verricht naar het verband tussen de heftigheid ener reactie en de frequentie van encefalitis.

Op het vóórkomen van *encefalitis na „missers"* werd nader ingegaan, waarbij de pathogenese werd besproken. Twee eigen gevallen werden medegedeeld, waarvan één bij een volwassene, voorzover bekend de eerste volwassene in de literatuur vermeld.

De passage over het konijn zou voor het ontstaan van geen belang zijn. Nog onlangs beproefde HERRLICH drie vaccines, waarvan er bij één nog nooit deze passage was verricht. De frequentie bleek bij gebruik van alle drie vaccines dezelfde te zijn.

De opvatting van HERZBERG (1955), dat de frequentie minder zou worden, naarmate de *bewaarduur van de gebruikslymfe* langer was geweest, werd door ons aan de praktijk getoetst. Er werd niet uitgegaan van eenzelfde lymfe, verschillend lang bewaard, doch van de door het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid verstrekte oogsten, die echter alle afkomstig waren van de eerste kalverpassage van hetzelfde zaaivirus. Na afloop van het onderzoek werd de bewaarduur van deze vaccines opgevraagd. De gegevens, in een tabel verwerkt (49), wekten inderdaad de indruk, dat er grote verschillen bestonden met betrekking tot deze bewaarduur. De statistische analyse leerde echter dat deze verschillen niet significant waren.

Een vaccin, na gebruik waarvan één of meer gevallen van encephalitis postvaccinalis zijn voorgekomen, werd door ons als *„neuropathogeen"* gedefinieerd. Hiermede wordt tot uitdrukking gebracht, dat zekere bij bepaalde vaccines aanwezig zijnde eigenschappen essentieel kunnen zijn voor het ontstaan van encefalitis.

Het is mogelijk dat er een verschil in neuropathogeniteit tussen de onderscheidene vaccines bestaat. Wij hebben naar een dergelijk verschil gezocht. Het onderzoek hiernaar werd gecombineerd met dat naar de invloed van de bewaarduur; ook hier suggereerden de gegevens het bestaan van een neuropathogeniteit. De verschillen waren echter niet significant.

De vele pogingen van diverse onderzoekers om de hypothetische neuropathogeniteit te beïnvloeden door allerlei manipulaties met vaccines uit te voeren, werden besproken.

Grote aandacht werd besteed aan de invloed, die de *methodiek van enting* zou kunnen hebben. Bij alle reeds langer in gebruik zijnde nieuwe methodieken zijn echter ziektegevallen voorgekomen. Doch ook hier zijn van

vele geen frequentiecijfers bekend, uitgezonderd van de intracutane en subcutane inenting. Hierbij is de frequentie even groot als bij de scarificatiemethode.

Vele onderzoekers trachtten met geïnactiveerde pokstoffen een voldoende blijvende immuniteit te verkrijgen, hetgeen mislukte.

Modern is de methode, de primovaccinatie op onschadelijke wijze in een revaccinatie te veranderen, door bij de enteling een *basisimmuniteit* te verwekken. Dit kan op twee manieren gebeuren:

*a.* door het inspuiten van gammaglobuline met een hoog gehalte aan antistoffen. De basisimmuniteit wordt op ongevaarlijke wijze passief verkregen.
*b.* door inspuiting van geïnactiveerde vaccines. Hierbij wordt de basisimmuniteit actief verkregen, waarbij de vraag rijst of dit inderdaad ongevaarlijk is.

De onder *a* genoemde methode werd door ons op grote schaal toegepast. Zij is „routine" geworden bij leger en luchtmacht.

De opvattingen over de aetio-pathogenese werden in dit proefschrift aan de hand van de gegevens, verkregen bij het epidemiologische en laboratoriumonderzoek, getoetst.

De nog steeds gangbare theorieën zijn:

*a.* de vaccinevirus-theorie,
*b.* de theorie der activering van een latent neurotroop virus,
*c.* de „allergische" theorie.

Er werd geen uitvoerige opsomming gegeven van alle argumenten, welke vóór dan wel tegen een bepaalde theorie pleitten; slechts die werden genoemd, waarop door de nieuwere onderzoekingen en vondsten een ander licht werd geworpen.

Getracht werd een eigen conceptie over de *aetio-pathogenese* op te stellen, waarbij met de volgende punten rekening werd gehouden:

1. Het is aangetoond, dat de eigenschappen van een bepaalde vaccinia-stam onder invloed van bepaalde omstandigheden kunnen veranderen, zodat met een wisselende neuropathogeniteit rekening moet worden gehouden („activering" van de vaccinia!);
2. immuniteit tegen het virus doet de frequentie afnemen;
3. bij virologisch onderzoek van hersenen van aan encephalitis postvaccinalis overleden patiënten is het slechts gelukt vacciniavirus te isoleren;
4. op grond van zijn onderzoek kent Ernst de Vries aan het vacciniavirus een speciale betekenis toe bij het (doen?) ontstaan van microglia-encefalitis;
5. het is éénmaal gelukt, het histologisch vrijwel identieke beeld van de encephalitis postvaccinalis van de mens bij een cynomolgus-aap te verwekken, door dit dier tegelijk bij de vaccinatie te infecteren met een uit een patiënt geïsoleerde EMC-stam(Verlinde);

6. het is niet gelukt het onder 5 genoemde resultaat te reproduceren;
7. allerlei exogene en endogene factoren spelen een rol bij het verwekken van de experimentele allergische encefalomyelitis, zoals de methodiek van inspuiten, de toevoeging van adjuvans, de voeding, de diersoort, de „host factor";
8. het zou mogelijk zijn dat het vacciniavirus onder bepaalde omstandigheden als een adjuvans werkt.

Uit verschillende punten blijkt de belangrijkheid van het vacciniavirus als factor. Punt 5 laat zien, dat ook het samenspel van twee virussen uitermate belangrijk kan zijn, terwijl het onder 5, 6 en 7 vermelde op een invloed van individuele factoren kan wijzen. Een abnormale reactiewijze als uiting van een speciale constitutie heeft mogelijk voor de aetio-pathogenese betekenis.

Tenslotte wijst punt 7 ook op het belang van exogene factoren.

Op grond van deze punten, waarmede de uitkomsten van ons epidemiologisch onderzoek in overeenstemming zijn, komt het ons voor, dat het geen zin heeft om één bepaalde factor voor het ontstaan van de encephalitis postvaccinalis verantwoordelijk te stellen. Van geval tot geval wisselt de constellatie van oorzakelijke factoren.

In het hoofdstuk betreffende de *profylaxe* worden eerst de tijdelijke en blijvende contra-indicaties voor een pokken-inenting behandeld. Voor wat betreft de blijvende contra-indicaties worden enkele richtlijnen gegeven.

Voor de zuigeling op de leeftijd van drie maanden bestaan in het algemeen geen blijvende contra-indicaties.

Voor oudere entelingen bestaan eveneens slechts weinig beperkingen, mede in verband met het feit, dat men, zoals blijken zal, goede profylactische maatregelen kan treffen.

Uitvoerig wordt stilgestaan bij de profylaxe door de inspuiting van *2 ml vaccinia-gammaglobuline*, toe te dienen bij de primovaccinatie.

Door het vaccinia-gammaglobuline zou op passieve — en ongevaarlijke — wijze een basisimmuniteit worden verkregen, waardoor de primovaccinatie in een revaccinatie zou worden veranderd, en de frequentie zou kunnen worden verminderd.

Gispen et al. toonden aan, dat in de hoeveelheid van 2 ml het vaccinia-gammaglobuline géén invloed uitoefende op de actieve ontwikkeling van de immuniteit en vermoedelijk ook niet op de plaatselijke en algemene reactie. Grote hoeveelheden konden dit wel doen. Deze proeven werden genomen ter voorbereiding van een groot experiment, bij de Koninklijke Land- en Luchtmacht te nemen met het doel een eventuele profylactische waarde van de vaccinia-gammaglobuline vast te stellen.

Bij de proefopzet werd bepaald, dat bij een deel van de primovaccinaties 2 ml vaccinia-gammaglobuline zou worden toegediend, en bij een ander even groot deel een placebovloeistof. De proefpersonen waren jonge rekruten, goedgekeurd voor de militaire dienst, die allen na de primovaccinatie gedurende 18 dagen aan eenzelfde strenge leefregel werden onder-

worpen, zodat zij ideaal met elkaar vergelijkbare groepen vormden. De proefpersonen werden op a-selecte wijze verkregen. Het behaalde resultaat zou sequent worden geanalyseerd. Bij de vaststelling van het sequente schema werd als criterium voor een goede werkzaamheid van vaccinia-gammaglobuline aangenomen, dat bij de toepassing hiervan de frequentie van encefalitis tot op 1/3 of minder zou worden gereduceerd.

De vaccinatie geschiedde door speciaal opgeleide vaccinateurs.

De proefneming duurde van november 1954 tot 1 mei 1959.

Aan de proef hebben 106.674 personen deelgenomen. Hiervan behoorden 53.630 tot de vaccinia-gammaglobulinegroep en 53.044 tot de placebogroep.

Het resultaat was als volgt:

1. het bleek, dat de hoeveelheid van 2 ml een gunstige invloed had op de koortsreactie van de enteling. Het aantal opnamen, gebaseerd op een temperatuursreactie van meer dan 37,5 °C, was in de vaccinia-gammaglobulinegroep 4,7 % lager dan in de placebogroep. Het verschil van 4,7 % is sterk significant ($P < 0{,}0001$). Grote hoeveelheden (8–12 ml bij volwassenen) hadden een duidelijk mitigerend effect op de plaatselijke en algemene reactie.
2. De toediening van vaccinia-gammaglobuline had geen aantoonbare invloed — dit in verband met het kleine aantal voorgekomen gevallen — op de frequentie van hart- en nieraandoeningen bij gevaccineerden. Het aantal voorgekomen hartaandoeningen was echter in de placebogroep iets groter, terwijl in deze groep ook de enige (2) sterfgevallen voorkwamen.
3. In de vaccinia-gammaglobulinegroep zijn 3, in de placebogroep 13 gevallen van postvaccinale encefalitis voorgekomen. Het verschil van 10, sequent geanalyseerd, is significant. In de eerste groep bedroeg de frequentie 1 op 17.500, in de tweede 1 op 4000. De frequentie van de aandoening was in de placebogroep ongeveer even groot als die, welke in dezelfde periode werd waargenomen in een onbehandelde groep van 9000 voor de eerste maal gevaccineerden van de Koninklijke Marine. Hier kwamen twee gevallen voor.

Het gebruik van vaccinia-gammaglobuline bij de primovaccinatie voorkomt dus gevallen van postvaccinale encefalitis. De frequentie wordt teruggebracht tot 1 : 17.500, een frequentie overeenkomend met die van de zuigeling. Met betrekking tot de complicerende encefalitis na primovaccinatie kan dus worden gezegd, dat door toediening van 2 ml vaccinia-gammaglobuline de volwassene als een zuigeling gaat reageren!

De beste schatting voor de reductie van de ziektegevallen door het gebruik van het middel verkregen bedraagt 77 %, de laagste 28 %, behoudens een kans van 5 % op een nog ongunstiger percentage.

Sedert de stopzetting van de proef, op 1 mei 1959, werden nog bij 31.000 rekruten primovaccinaties onder gammaglobulinebescherming verricht. Eén geval van encefalitis kwam voor.

Verondersteld werd dat 2 ml vaccinia-gammaglobuline geen invloed zou uitoefenen op de vorming van een actieve immuniteit.

Verdere proefneming heeft deze veronderstelling bevestigd. Een aantal militairen, die een succesvolle primovaccinatie had ondergaan met gelijktijdige toediening van vaccinia-gammaglobuline, werd op verschillende tijdstippen gerevaccineerd. De revaccinatie werd in géén der gevallen gevolgd door een primoreactie. Er was geen wezenlijk verschil met de controlegroep.

Van de profylactische waarde van het vaccinia-gammaglobuline werd gebruik gemaakt bij het vaccineren van personen, bij wie volgens de algemene opvatting *contra-indicaties* voor de inenting bestonden. In voorkomende gevallen werden hoeveelheden tot 12 ml gegeven. Voorbeelden werden gegeven. Complicaties hebben zich niet voorgedaan.

Over de *behandeling* van de encephalitis postvaccinalis bestaat geen overeenstemming.

Men kan drie hoofdbehandelingsmethoden onderscheiden:

1. de zuiver symptomatische behandeling;
2. de behandeling met ACTH of bijnierschorshormonen;
3. de behandeling met vaccinia-immuunserum of vaccinia-gammaglobuline.

De laatste therapie werd in hoofdzaak bij militairen toegepast. Over de waarde ervan, in vergelijking tot de twee andere behandelingsmethoden, kan in verband met onvoldoende vergelijkingsmateriaal geen oordeel worden uitgesproken.

Voorgesteld wordt de behandeling met ACTH of cortison, te combineren met de toediening van vaccinia-gammaglobuline.

# HOOFDSTUK VIII

## SUMMARY

This report contains the results of an investigation into encephalitis, after smallpox vaccination, its epidemiology, aetio-pathogenesis, prophylaxis and therapy.

The clinical expression of this disease in infants and adults is not generally known, and this also holds for the reaction to vaccination, the vaccinia.

The primary vaccination of military recruits, which is regulated by law, provided an opportunity to study vaccinia in adults.

Concerning the course of the fever, it was found that on the (2nd) 3rd to 5th post-vaccination day about 50 % of the cases showed a rise, usually slight, in temperature lasting from one to several days. On about the 8th to 9th day the actual fever to the vaccination reaction followed. The day on which the latter appears is dependent among other things on the potency of the vaccine used. The fever appears some days later when lymph of diminished potency is used.

The first fever peak need not necessarily be followed by this ,,actual fever to the vaccination reaction" which may not appear at all, and which in some cases is lower than the first peak. Concerning adults we have been unable to find this situation described in the literature.

The general symptoms may give an extremely varied picture which is often very difficult to distinguish from an incipient or latent encephalitis.

The following points are important to the differential diagnosis:

1. A vaccination reaction is almost always vaccinial; the symptoms appear on the day on which the pustule reaction reaches its maximum. It disappears with the fever. (N.B. Symptoms may also appear with the first peak.)
2. The symptoms of a post-vaccinal encephalitis ordinarily appear after the vaccination reaction, usually following a period of normal or practically normal temperature in which the patient feels well and often has already resumed his customary activities.
3. The onset of the symptoms of a post-vaccinal encephalitis is combined in about 2/3rds of the cases with a fresh rise in temperature. This 3rd fever peak, if not caused by another affection such as, for instance, an angina, is *typical* for encephalitis.
4. In encephalitis, the cerebrospinal fluid without exception shows abnormalities. These do not occur with an uncomplicated vaccination reaction, that may be very severe.

The notified cases of post-vaccinal encephalitis were evaluated and classified according to four categories by the „Encephalitis Subcommission" of the National Council of Health, as follows:

I. Unequivocal cases.
II. Somewhat doubtful cases, almost certainly encephalitis postvaccinalis.
III. Cases in which the chances for or against the diagnosis of postvaccinal encephalitis are equally great.
IV. Cases in which little more is known than that the vaccination was followed by disease or death, but after such an interval that exclusion of these cases could not be entirely justified.

The results of this investigation contributed to the decision to use another method of classification. At present, for instance, complications other than postvaccinal encephalitis are also classified.

The total of 36 cases of postvaccinal encephalitis in adults which occurred during our investigation could be subdivided into 4 groups:

| | |
|---|---|
| 1) cases primarily with symptoms of encephalitis | 41.7 % |
| 2) cases primarily with symptoms of meningitis | 11.1 % |
| 3) cases with symptoms of meningo-myelo-encephalitis | 27.8 % |
| 4) cases primarily with symptoms of myelitis | 19.4 % |

*The reaction to vaccination of the infant* depends among other factors on the age at which the vaccination is done. Newborn babies ordinarily show little reaction.

The vaccinia of the older infant has been little described.

According to current opinion, a smallpox vaccination during infancy is harmless and, as a result, various (cerebral) symptoms which develop in the period after the inoculation are ascribed to other causes, the more so because these symptoms, among which convulsions are not exceptional, may appear very early and at a time when little or no local reaction has yet occurred. The author draws attention to the fact that the mors subita in the postvaccinal period is a typical form of death resulting from vaccination.

The symptoms of encephalitis or encephalopathy in infants may also be classified according to the clinical picture they provide.

We classified our 47 cases as follows:

| | |
|---|---|
| 1. mors subita | 6 |
| 2. cases characterized by convulsions | 22 |
| 3. cases characterized by encephalitic symptoms | 8 |
| 4. cases with a picture of gastro-intestinal symptoms | 8 |
| 5. other characteristics | 3 |

Comparison of this classification with that for the cases in adults shows that entirely different symptoms are prominent for infants.

Examples of the various groups are given. Group 2 included those cases in infants of less than 3 months of age in which there was no fever. In

the cases classified in group 4 the picture resembles that of intoxication. The prognosis was particularly unfavourable for this group: 5 deaths.

The disease picture in the infant, or rather of the child below two years of age, shows particular symptoms compared with that for older children and adults. The symptomatology is primarily dominated bij convulsions.

The average incubation period is shorter than in adults and increases with age as shown by the following:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | children below 2 years | average incubation | period | 9.6 | days |
| 2. | pre-school children 2—6 years | ,, ,, | ,, | 11.3 | ,, |
| 3. | school children 7—12 years | ,, ,, | ,, | 11.9 | ,, |
| 4. | adolescents 13—18 years | ,, ,, | ,, | 12.4 | ,, |
| 5. | adults over 18 years | ,, ,, | ,, | 13.2 | ,, |

The averages were calculated only for categories I and II. There are significant differences in incubation period between adults on the one hand and pre-school children and children under 2 years of age on the other. In addition, the adolescent, the school child, and the pre-school child show significant differences from the children under 2 years of age.

For children below 2 years, De Vries did not find the classical typical picture of perivenous demyelination and microglial proliferation as first described by Van Bouwdijk Bastiaanse, but did find the picture of encephalopathy. In individuals of over 2 years although some cases of encephalopathy are also found histo-pathologically, here the classical picture which De Vries called microglia-encephalitis is typical. According to this author, this type was not described before 1923, the beginning of the encephalitis postvaccinalis era in Europe.

Our material included 6 cases of encephalitis after revaccination.

The concepts „*biological*" (immunity not entirely lost) and „*administrative*" (after loss of immunity so actually a primary vaccination) *revaccination* are discussed.

Several particularities emerged from the study of *lethality*. Firstly, it appeared that in the official statistics only the disease, and thus the fatal, cases classified under categories I and II, were reported. In addition, the number of deaths from encephalitis postvaccinalis reported to the Central Bureau of Statistics differed from the number which was known to the Encephalitis Subcommission. Over the period 1941 through 1958, 48 cases of deaths among children under 2 years and 19 among individuals over 2 years were recorded in the official statistics. The Central Bureau of Statistics, however, had 44 and 18 deaths registered for these groups respectively, which were not known to the Subcommission, so that for this period the total number of deaths was actually twice as high: 92 and 37 respectively!

The lethality of the verified cases among children below 2 years of age for the period from 1952 through 1958 in categories I through IV was 44,4 %, and for the period 1924 through 1951 it was 29.4 %. For individuals over 2 years the figures for these two periods were 14.3 % and 26.7 % respec-

tively. For military recruits the figure for the period 1955 through 1960 was 9,5 %. Lethality is favourably affected by modern therapy.

In *the epidemiological investigation* a study was made of the factors which might be important for the development of the affection, thus factors which affect the frequency in a favourable or unfavourable sense.

*Age* was taken to be one of the most important factors, in the sense that frequency increases with age. The age with the lowest frequency is that of infancy, although the differences between the 1st and 3rd year, according to the data in the literature, are not significant even though they are striking. Significance is first evident after the 4th–5th year of age, at least according to German and Austrian investigations.

WYNNE-GRIFFITH, who collected the latest English statistics for the years 1951 through 1957, comes to a different, and disturbing, conclusion, that the frequency among infants under 1 year is much higher than that of the 1–4 year olds.

It is impossible to determine whether this situation is also true for The Netherlands, because the vaccinations are almost exclusively done in children under 1 year of age and 1 year olds. The frequency for children under 1 and 1 year old over the period 1946 through 1958 is, for the verified cases, 1 in 25,400 and 1 in 14,600 respectively. If the number of cases of disease is calculated on the basis of the figures for the fatalities, as represented by the non-verified deaths recorded by the Central Bureau of Statistics, and if these are included in the frequency determinations, the figures are then 1 in 17,700 and 1 in 4850.

The medical subcommission of the National Commission which advises the Government concerning legislation on vaccination, in 1938 used the frequency figure of 1 in 15,333 (at that time no cases of death were known). Thus, as far as frequency is concerned, the situation for children of below 1 year has not changed in The Netherlands.

The effect of *an existing immunity* to vaccinia is expressed in the frequency after revaccination. In 1929 this was calculated by TERBURGH to be 1 : 50,000 – 1 : 100,000. This figure has not changed since (Tilburg, 1951, 2 in 99,400; military personnel 3 in 164,000).

Immunity gives a certain degree of protection. (Frequency after primary vaccination 1 : 4000.)

For cases of encephalitis following revaccination, reacting locally with an immune reaction, various atypical changes are found in cerebro.

A study was made concerning when, in cases of revaccination, the possibility of post-vaccinal encephalitis should not be ignored or to put it differently, when the protective degree of immunity has become insufficient (biological and administrative re-vaccination). From the data for the city of Tilburg it was calculated that already 1 year after a primary vaccination at re-vaccination, 20 % have lost this immunity completely or largely, as evaluated from the local reaction. After 37 years this percentage has risen to 50. It is proposed that the first re-vaccination in persons who have

had a successful primary vaccination more than 25 years previously, be considered a „potential primary vaccination". This period of 25 years was, however, chosen arbitrarily.

*Sex* appears to have no clearly demonstrable effect on frequency, and the same holds for *race*.

The investigation of the effect of an *endogenous disposition* was based on the concept that, in the final analysis, every disease is constitutionally determined. Variation in disposition is assumed a priori. A family history of cases of the rare post-vaccinal encephalitis, sometimes separated by years, is taken by some to prove a predisposition. But before the existence of an endogenous (family) factor can be accepted, however, the effect of environmental (exogenous) factors must be taken into consideration (see page 153, table 44); a point which is very often forgotten or neglected in such cases.

In deciding whether a primary vaccination should be done in an individual who shows certain degenerative stigmata, it will in general be necessary to weigh so many factors against each other that in the end it is only possible to proceed opportunistically.

The epidemiological investigation also examined the problem of an *acquired disposition*. It is possible for infectious diseases, especially those of the central nervous system, and traumata capitis, to cause such conditions. These conditions usually improve after some time, so it is not necessary to take them too much into consideration, providing certain precautionary measures are taken. Thus ,in recruits who, for example, have had even several brain concussions, primary vaccination is performed, but after at least six months have elapsed after the last „commotio", and provided there are no complaints present.

No credence is given to the existence of the so-called *geographical factor* which has been supposed to explain wide geographical variations in frequency.

These differences may be explained in another way by:

1. the average age at which vaccinations are carried out in various countries;
2. the way in which frequency is calculated; often primary and re-vaccinations are taken together, which gives a drop in frequency;
3. the medical provisions of a given country;
4. a questionable racial predisposition;
5. climate effects ?;
6. the criteria used for diagnosis, which play an essential role in infants;
7. the relative importance of the disease in different countries;
8. the type of vaccine used ?;
9. the existing (passive) immunity of the infant at the time of vaccination; this factor will be of importance in countries in which re-vaccination is periodically done.

A discussion is given of *place incidence*, as expressed in the so-called

local grouping, based on material in the literature and examples given by the author. Here, too, certain factors may play a part, as there are:

1. age; the examples of local grouping given for The Netherlands appeared with the vaccination of pre-school children and adults. For vaccination of infants this is never, or practically never, found;
2. climate ?;
3. the use of so-called neurotropic vaccines;
4. the individual who performs the vaccination.

In investigating of local grouping, it became apparent that encephalitis postvaccinalis was seen more frequently bij some vaccinators than by others. Thus, the „individual frequency" differed widely. Taking as a basis the number of vaccinations carried out over a period of years by 21 vaccinators, and the cases of encephalitis resulting from them, the part played by the vaccinator in the entire problem of aetio-pathogenesis was analysed. The data indeed suggest that in the special constellation of factors which cause post-vaccinal encephalitis, the vaccinator may play a particular, even though as yet not clearly understood, role.

5. mass vaccination; various cases of grouping have appeared after mass vaccinations. It is established that frequency rises during and after mass vaccinations.
6. the simultaneous presence of other infectious diseases;
7. a predisposition; the simultaneous occurrence of more than one case in a family may be considered a special expression of grouping.

The development of postvaccinal encephalitis will be very strongly affected by the *condition* of the vaccinated individual. All factors which reduce resistance will theoretically promote the development or outbreak of the disease. As such factors may be mentioned:

1. physical and mental fatigue;
2. the combination of primary vaccination with other inoculations; however, the combination of a true (biological) revaccination against smallpox with other inoculations is considered permissible under certain circumstances;
3. surgery, pregnancy, co-incidence of vaccination with an infectious disease, *recent* traumata capitis.

It is generally assumed that *climate* (weather) has a strong effect on outbreaks or development of disease symptoms in general. Concerning postvaccinal encephalitis, the data at our disposal do not indicate that climate exercised a general influence on its frequency in the period from 1952 through 1958. On the basis of a discussion of several cases, however, it is supposed that in sporadic cases meteorological influences have had a certain degree of effect on the appearance (development) of the disease symptoms. In the case histories, *sunbathing* emerges as an unfavourable factor. A description is given of a fatal case after re-vaccination in which the autopsy showed

besides encephalopathy (other) abnormalities which are seen with heat illness.

Vaccination co-inciding with the *appearance of infectious diseases* may be accompanied by higher frequency. A few examples of this are described in the literature. Three possibilities present themselves:

1. encephalitis might have developed without the vaccination;
2. encephalitis might have occurred without the appearance of the infectious disease;
3. the encephalitis could only have developed through the double influence of the infectious disease and the vaccinia.

An example is given from our case material; in a village in which there were many cases of meningo-encephalitis, the only primary vaccination which had been given within three months was complicated by an „encephalitis postvaccinalis". It is extremely difficult to determine the separate contribution of the two infections to the development of the encephalitis. Laboratory procedures are sometimes of use.

The oldest known example of conjunction is that with acute anterior poliomyelitis. A few new examples of this, in which the poliomeylitis virus was isolated from the stool, are described. Progress in virology has now made it possible to demonstrate conjunction with other virus infections. In an infant with post-vaccinal encephalitis, an EMC strain was isolated from both stool and throatwashing. Examination of a paired serum sample revealed the development of antibodies neutralizing the patients virus. In another patient a complicating mumps infection was established by a rise in antibody titre.

In a fatal case in an infant, cysts of toxoplasma gondii were found in cerebro.

It is known that lack of certain elements in the *nutrition* may contribute to abnormalities of the central nervous system. In animals, inadequate nutrition has a great effect on the development of cerebral abnormalities. It cannot thus be excluded *a priori* that this may also be the case in man with regard to postvaccinal encephalitis. The present investigation, however, supplied no information on this point.

The significance of the *lymph* for the development of postvaccinal encephalitis is still unclear. As factors which might have some connection with this development are mentioned and discussed:

1. the changed production and composition of the lymph;
2. the contamination of the lymph with micro-organisms;
3. the virulence;
4. the passage through the rabbit;
5. the ageing of the lymph;
6. other properties;
7. „neuro-pathogenicity";
8. the inoculation technique.

For the concept that the origin of the encephalitis is connected with the changed production and composition of the lymph, no useful arguments can be found.

Contamination with micro-organisms also cannot be considered as a cause, since cases appeared in the same frequency after the use of sterile neuro-vaccine (GALLARDO). We were unable to find any report in the literature of the prevention of encephalitis as a result of the use of primary sterile culture vaccines. We used such a vaccine on a wide scale without any reduction in the frequency of the disease.

The effect of *virulence* on the development of the process will be dealt with more extensively. It is a fact that the virulence of modern vaccines has increased, which in the opinion of many should promote the development of the disease. According to them, a high virulence should produce a greater chance of strong generalization of the locally-introduced vaccine virus, causing it to reach the various organs more easily and in greater concentrations. The encephalitis may be related to this degree of generalization. In animals which succumbed to such a generalization, however, no encephalitis was found. Nor was it found in young infants who succumbed to a generalized vaccinia related to a hypo-gammaglobulinaemia. One case of this has been reported by us.

Many authors see a connection between the severity of the *local reaction* and the appearance of the encephalitis, in the sense that the chance for the disease is greater, the more severe the reaction. Others suppose that there is no such connection, since encephalitis is also reported after failures. HERRLICH is of the opinion that the chances are greater with milder reactions. No quantitative investigation has yet been made of the connection between the severity of a reaction and the frequency of encephalitis, however.

The appearance of encephalitis after *failures* is gone into in more detail and the pathogenesis is discussed. Two cases are reported, one of which involved an adult, to the best of our knowledge the first adult case reported in the literature.

The passage through the rabbit is of no importance for the development. HERRLICH recently tested three vaccines, in one of which this passage was not used. The frequency after the use of all three vaccines proved to be the same.

HERZBERG's opinion (1955), that the frequency should be lower the longer the *storage period* of the recovered lymph, was tested in the present study. We used not one and the same batch of lymph which had been stored for different periods, but several batches supplied by the *Rijks Instituut voor de Volksgezondheid* (National Institute of Public Health), which, however, were all derived from a first calfpassage of the same seed virus. At the end of the investigation the storage period of these vaccines was requested. The data, shown in table 49, indeed gave the impression that there were great differences present which might be related to the storage period. Statistical analysis showed, however, that these differences were not significant.

A lymph after whose use one or more cases of encephalitis appeared was defined by us as „*neuro-pathogenic*". This expresses the fact that certain characteristics present in certain vaccines may be decisive for the development of encephalitis.

It is possible that there is a difference in neuro-pathogenicity among the different lymphs. Investigation of this point was combined with that into the effect of the storage period. Here, too, the results suggested the existence of a neuro-pathogenicity. The differences were, however, not significant.

A discussion is given of the many attempts of various investigators to affect this hypothetical neuro-pathogenicity by means of various kinds of manipulations with vaccines.

A great deal of attention is given to the possible effect of the *techniques used for vaccination*. After prolonged use of „new methods", there have been cases of encephalitis postvaccinalis. But for many of these methods there are no quantitative frequency data available, with the exception of intracutaneous and subcutaneous inoculation. For these latter methods the frequency is as high as for the scratch method.

Many investigators have attempted to obtain satisfactory immunity with inactivated lymphs, but without success.

In order to reduce the frequency, one of the current methods is to attempt to change the primary vaccination into a re-vaccination, by producing a basic immunity in the vaccinee harmlessly. This may be done in two ways:

a. by injecting gamma globulin with a high antibody content; the basic immunity is safely obtained passively.
b. by injecting inactivated vaccines; this provides the basic immunity actively, and the question arises of whether it is really without danger.

The method under a was applied by us on a wide scale. It has become routine for the army and the air-force.

In this study the views on the aetio-pathogenesis of the disease were tested on the basis of the data obtained in the epidemiological and laboratory investigation. The theories which are still current are:

a. the vaccinia virus theory,
b. the theory of the activation of a latent neurotropic virus,
c. the „allergy" theory.

An extensive summary of all the arguments pro and con a given theory is not given; only those are mentioned which may be seen in a new light as a result of the more recent investigations and findings. An attempt is made to form a conception of aetio-pathogenesis which takes into account the following points:

1. It has been demonstrated that the characteristics of a given vaccinia virus may change under the influence of certain conditions, so that a

variable neuro-pathogenicity must be taken into account, even an „activation" of the *vaccinia*;
2. Immunity against vaccinia virus reduces the frequency;
3. Post-mortem virological investigations of the brain have succeeded in isolating only vaccinia virus;
4. On the basis of his investigation, ERNST DE VRIES ascribes to vaccinia virus a special role in causing the appearance of microglia-encephalitis;
5. There has been one successful attempt to produce in a cynomolgus monkey a histological picture almost identical with human encephalitis postvaccinalis, by infecting simultaneously with the vaccination, the animal with an EMC strain isolated from a postvaccinal encephalitis patient;
6. No success has been obtained in reproducing the result given under 5.
7. Many factors play a part in producing experimental allergic encephalomyelitis, such as the method used for the inoculation, the addition of adjuvants, the nutrition, the species of animal, the host factor;
8. There is a possibility that under certain circumstances the vaccinia virus works as an adjuvant.

Several of these points indicate the importance of the vaccinia virus as a factor. Point 5 indicated that the interaction of two viruses may be extremely important, while points 5, 6 and 7 may point to an effect of individual factors. An abnormal type of reaction as expression of a special type of constitution may be important to the aetio-pathogenesis. Finally, point 7 also indicates the importance of exogenous factors.

Taking into consideration these points, with which the results of our epidemiological investigation are in agreement, it appears to us that there is no justification for considering one particular factor responsible for the development of encephalitis postvaccinalis. The constellation of causitive factors varies from case to case.

In the chapter pertaining to *prophylaxis*, the temporary and the so-called invariable contra-indications for smallpox vaccination are described first. Some main points concerning the invariable contra-indications are given.

For the infant of three months there are in general no such contra-indications. For older individuals there are also few exemptions, for one thing because, as will be shown, good prophylactic measures are available.

This prophylaxis using the injection of *2 ml. of vaccinia gamma globulin* with the primary vaccination is extensively discussed.

It appears that with use of vaccinia gamma globulin a basic immunity can be obtained passively and without risk, and the frequency can be reduced.

GISPEN et al. have shown that a quantity of 2 ml. has no demonstrable effect on the active development of immunity and probably also none on the local and general reaction. Large quantities may have such an effect. These studies were carried out in preparation for a large-scale experiment in the Royal Netherlands Army and Air Force with the object of determining the possible prophylactic value of vaccinia gamma globulin. In setting up

the experiment it was decided that simultaneously with primary vaccination part of the recruits would receive 2 ml. of vaccinia gamma globulin, and another, equally large part a placebo (double blind experiment). The subjects were young adults, accepted for military service after medical examination, all of whom were subjected during the 18 days following primary vaccination to the same, strict regimen, so that they formed two ideally comparable groups. The subjects were chosen at random. The result obtained was to be sequantially analyzed. In establishing the design the criteria for the satisfactory effectiveness of the vaccinia gamma globulin was that with its administration the frequency of encephalitis would be reduced at least to 1/3.

The vaccinations were carried out by specially trained personnel. The investigation lasted from November 1954 to May 1st, 1959. There were 106,674 persons used in the investigation; of these 53,630 belonged to the vaccinia gamma globulin group and 53,044 to the placebo group.

The results were as follows:

1. The quantity of 2 ml. had a favourable effect on the febrile reaction in the vaccinee. The number of admissions based on a rise in temperature of over 37.5 °C was 4.7 % lower in the vaccinia gamma globulin group than in the placebo group. The difference of 4.7 % is strongly significant ($P < 0.0001$). Large quantities (8–12 ml. in adults) had a distinctly mitigating effect on the local and general reaction.
2. The administration of 2 ml. of vaccinia gamma globulin had no demonstrable effect, seen in terms of the small number of cases which occurred, on the frequency of heart and kidney affections in vaccinated subjects. The number of myocarditis cases was, however, slightly larger in the placebo-group, and the only fatalities (2) were also in this group.
3. There were 3 cases of postvaccinal encephalitis in the vaccinia gamma globulin group and 13 cases in the placebo group. The difference of 10, is significant. In the former group the frequency was 1 in 17.500 and in the second group 1 in 4000. The frequency of the affection was approximately as high as that found in the same period in an untreated group of 9000 men of the Royal Navy, in which there were two cases.

The use of vaccinia gamma globulin with the primary vaccination thus prevents cases of postvaccinal encephalitis. The frequency is reduced to 1 in 17,500, a frequency equal to that for infants. Concerning the complicating encephalitis after primary vaccination it can thus be said that with administration of 2 ml. of vaccinia gamma globulin the adult reacts as an infant.

The best estimate of the reduction of the frequency of postvaccinal encephalitis by the use of gamma globulin is $\frac{13-3}{3} \times 100\,\% = 77\,\%$. The lower boundary of the (one sided) 95 % confidence interval of the reduction is 28 %.

Since the conclusion of the experiment on May 1st, 1959, 31,000 more military recruits have been given primary vaccination with gamma globulin protection. There was one case of encephalitis.

It was assumed that 2 ml. vaccinia gamma globulin would have no unfavourable effect on the formation of an active immunity. Further investigation has supported this assumption.

A number of recruits who had had a successful primary vaccination with simultaneous administration of vaccinia gamma globulin, were revaccinated at various intervals. In none of the cases was the revaccination followed by a primary reaction. There was no demonstrable difference with the control group.

The value of the vaccinia gamma globulin was further tested in the vacnination of persons for whom there would, according to current opinion, be contra-indications for vaccination. Quantities up to 12 ml. were administered in such cases. No encephalitis occurred.

There is no general agreement concerning the treatment. Three main methods may be distinguished:

1. the purely symptomatic treatment;
2. treatment with ACTH or adrenal cortex hormones;
3. treatment with vaccinia immune serum or vaccinia gamma globulin.

The last of these three methods was used in most cases in the treatment of the military recruits. Its value in comparison with the other two methods cannot be estimated because of the lack of sufficient comparable material. It is suggested that treatment with ACTH or cortisone be combined with the administration of vaccinia gamma globulin.

# BIJLAGE I

## VOORWAARDEN EN EISEN VOOR PRIMOVACCINATIE TEGEN POKKEN

### A. Uitwendige factoren

*1. Het vaccin*

De Commissie heeft geen reden voorkeur te geven aan een bepaald vaccin. Dit kan betrokken worden uit één der als goed bekend staande koepokinrichtingen. Het verstrekte vaccin moet binnen drie dagen na uitgifte gebruikt worden.

*2. Steriliteitseisen*

a. Het instrumentarium bij en voor de vaccinatie gebruikt dient steriel te zijn.
b. Voor ieder te enten persoon dient een opnieuw gesteriliseerde c.q. nieuwe steriele vaccinostyle of naald te worden gebruikt.
c. Het vaccin mag slechts met een schoon en steriel voorwerp in aanraking komen.
   Een voorwerp dus, met huid of bloed in aanraking gekomen, mag nimmer in het vaccin gehouden of gedoopt worden (gevaar voor enthepatitis).
d. Een voortdurende controle op een onberispelijke enttechniek is noodzakelijk.

*3. Techniek*

a. Multiple pressure of scratch, beide met vermijding van meer dan minimale bloeduittreding.
b. Bij multiple pressure oppervlakte ten hoogste $^1/_2$ cm$^2$.
   Bij scratch ten hoogste twee krasjes van $^1/_2$ cm lengte, aangebracht in de splijtrichting van de huid, met een minimum afstand van 2 cm.
c. De te enten plek moet huishoudelijk schoon zijn.
   Als schoonmaakmiddel aether, of goed wassen met water en zeep.
d. Na de enting het vaccin laten opdrogen c.q. verwijderen met een schoon watje of bedekken met een schoon gaasje.

*4. Behandeling van de opgekomen pokpuist*

Nooit openmaken, doch onaangeroerd laten. Droog behandelen met het één of ander poeder (dermatol bijv.).

*5. Tijdstip van enting en voorzorgsmaatregelen*

a. Bij het bepalen van het tijdstip van vaccinatie dient aandacht te worden geschonken aan het voorkomen van infectieziekten.

b. Het is niet gewenst de pokkenvaccinatie te combineren met andere inentingen. Tussen de vaccinatie tegen pokken en andere inentingen dient voldoend ruime tijd in acht genomen te worden.
c. Wanneer blijkt, dat een primovaccinatie niet aangeslagen heeft, behoort men 18 dagen te wachten, voordat men de enting herhaalt.
d. Na de primovaccinatie mag betrokkene gedurende 18 dagen slechts lichte dienst verrichten en heeft geen bewegingsvrijheid buiten het garnizoen. Gedurende deze tijd mogen geen andere inentingen verricht worden. Overplaatsingen zijn in principe verboden. Zij kunnen slechts in uitzonderingsgevallen worden toegestaan, en dan slechts na bekomen toestemming van de verantwoordelijke arts.
c. Het verdient aanbeveling de primovaccinatie eerst dan te verrichten, wanneer de militair aan zijn omgeving is aangepast.

*6. Contra-indicaties*

a. Ziekte.
b. Uitgebreide huidaandoeningen, z.a. eczemen, furunculose enz.
Onder uitgebreide huidafwijkingen ook te verstaan grote schaafwonden of talrijke verwondingen.
N.B. Personen met uitgebreide huidafwijkingen dienen uit het gevaccineerde milieu verwijderd te worden gehouden, totdat zij hierin zonder gevaar kunnen terugkeren.
c. Slechte physieke toestand van de te immuniseren persoon, zoals door uitputting, oververmoeidheid en tijdens reconvalescentie.

## B. Endogene factoren

1. *Selectie van de te enten personen*

Preselectie door de normale keuring dient reeds plaats te hebben gehad. In het algemeen zullen reeds afgekeurd zijn:
a. Lijders aan epilepsie.
b. Mensen met degeneratieve syndromen als daar zijn: dystrophia musculorum, syringomyelie etc.
c. Mensen met volledige neurocutane syndromen.
d. Eventueel mensen met enuresis (spina bifida).
Op het keuringsformulier dienen de volgende afwijkingen te worden geregistreerd:
a. hazelip.
b. trechterborst.
c. kyphoscoliose.
d. holvoeten.
e. enuresis.
f. café au lait vlekken.
g. familiaire belasting met aandoeningen van het C.Z.S. (meningitis, encephalitis, poliomyelitis, epilepsie) en psychosen.

Ten aanzien van punt g verkrijgt men niet gemakkelijk betrouwbare gegevens. Is er reden tot twijfel, dan geven mededelingen van de huisarts, respectievelijk verificatie ter plaatse, nader inzicht.

Bij aantreffen van combinaties van de punten a t/m g, respectievelijk in het geval bedoeld onder g, wordt op de medische bescheiden van de man aangegeven: cave vaccinatie.

Of dan gevaccineerd zal worden, hangt van de omstandigheden af.

*2. Selectie tijdens de vaccinatie*

Deze kan grotendeels, zo niet geheel vervallen, wanneer bij de keuring reeds een voldoende preselectie heeft plaatsgehad; zo niet dan dient alsnog te worden nagegaan of de man vroeger zenuwziekten heeft doorgemaakt, in het bijzonder encephalitis.

Elke genezen encephalitis mag nimmer gevaccineerd worden.

Een genezen poliomyelitis of meningitis ep. vormt geen contra-indicatie voor vaccinatie.

Het verdient aanbeveling, dat de man met ontbloot bovenlichaam gevaccineerd wordt.

Tijdens de vaccinatie dient men zo mogelijk op degeneratieve stigmata te letten, z.a. hazelip enz.

Voor zover nog niet aangetekend dienen deze afwijkingen alsnog te worden geregistreerd.

## BIJLAGE II

## MINISTERIËLE BESCHIKKING

van 2 juni 1956, Directie Militair Personeel,
Afdeling Pensioenen, Bezoldigingen en Geneeskundige voorzieningen,
Nr. P 104.998 C

### Primo-vaccinatie tegen pokken

De volgende maatregelen dienen in acht te worden genomen ten aanzien van de militairen, die:
1°. een primo-vaccinatie tegen pokken ondergaan;
2°. een her-inenting tegen pokken hebben ondergaan, indien bij medische controle blijkt, dat deze her-inenting dezelfde reacties ten gevolge heeft als zich bij een eerste inenting tegen pokken kunnen voordoen.

*A.* Van het tijdstip af, waarop de primo-vaccinatie plaatsheeft (of de reacties, als onder 2° bedoeld, zijn geconstateerd) en gedurende de daarop volgende 18 dagen, mogen betrokkenen:
1. slechts lichte dienst verrichten;
2. niet worden overgeplaatst;
3. hun standplaatsen niet verlaten;
4. zich niet later dan 22.00 uur ter ruste begeven.

*B.* In bijzondere gevallen kan van hetgeen onder A is gesteld worden afgeweken na bekomen advies van de Inspecteur van de Geneeskundige Dienst der Koninklijke Landmacht en der Koninklijke Luchtmacht (telefoon 's-Gravenhage 18 31 10, toestel 95).

*C.* In het algemeen geldt als richtlijn voor het begrip lichte dienst:
1. geen wachtdienst langer dan 12 uren;
2. geen 12 uurs wachtdienst gedurende de nacht;
3. geen zware sport, zoals b.v. veldloop, zwemmen, voetballen (lichte sport kan gedurende niet al te lange tijd worden beoefend);
4. geen bivakoefeningen;
5. geen nachtoefeningen;
6. geen zware velddienst (ten hoogste twee uur lichte velddienst per dag is toegestaan);
7. geen marsen langer dan 8 km;
8. geen marsen met volledige bepakking;
9. geen *buiten*helm dragen van de 6e tot en met de 12e dag na die, waarop de primo-vaccinatie heeft plaatsgehad (c.q. de reacties als onder 2° bedoeld zijn geconstateerd).

*D.* In geval van twijfel omtrent de inhoud van het begrip „lichte dienst" dient de betrokken commandant overleg te plegen met de Chef MGD, c.q. de kantonnementsarts.

*E.* De commandanten ontvangen van de Chef MGD, c.q. de kantonnementsarts, een opgave van de militairen, die een primo-vaccinatie hebben ondergaan, c.q. bij wie na een her-inenting de reacties bedoeld onder 2°, zijn geconstateerd.

# LITERATUUR


Abhandlungen aus dem Bundesgesundheitsamt, Gutachten des Bundesgesundheitsamtes über die Durchführung des Impfgesetses. 1958 Heft 2. Verslag Springer, Berlin.

ALDERSHOFF, H.: 1926, *Ned. T. Geneesk.*, **70**, II, 267.
ALDERSHOFF, H.: 1927 a, *Ned. T. Geneesk.*, **71**, 1202.
ALDERSHOFF, H.: 1927 b, *Ned. T. Geneesk.*, **71**, 1825.
ALDERSHOFF, H.: 1929, Mededeelingen uit het Rijksserologisch Instituut te Utrecht. Onderzoekingen naar aanleiding van een geval van encephalitis postvaccinationem. Uitgegeven door den Voorzitter van den Gezondheidsraad.
ALDERSHOFF, H.: 1930, Onderzoekingen omtrent de oorzaak van encephalitis postvaccinationem. Uitgegeven door den Voorzitter van den Gezondheidsraad.
ALIVISATOS, G. P. en M. VIOLAKI-PARASKEVA: 1959, *Zschr. Immunitätsf.*, **117**, 230.
ALVORD JR., E. C. en M. W. KIES: 1958, *Science*, **127**, 1122.
ANDERSEN, O.: 1937, *Zschr. Immunitätsf.*, **90**, 207, 459.
ANDERSON, I. M. en D. MORRIS: 1950, *Lancet*, **i**, 537.
ANDERVONT, H. B. en M. J. ROSENAU: 1930, *J. Immunol.*, **18**, 51.
ANDRÉ-BALISAUX, G.: 1953, *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, **53**, 438.
ANDRÉ-BALISAUX, G.: 1954, *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, **54**, 249.
ANDREWES, C. H.: 1928, *J. Path. Bact.*, **31**, 671.
ANDREWES, C. H.: 1929, *J. Path. Bact.*, **32**, 265.
ASH, J. E. en S. SPITZ: 1947, Pathology of Tropical Diseases. An Atlas. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London.

BACHMANN, H. en R. BIGLIERI: 1923, *C. R. Soc. Biol.*, **88**, 351.
BAKKER, S. P.: 1930, *Ned. T. Geneesk.*, **74**, 1827.
BARTOLLITI RIJNDERS, J.: 1903, *Mil. Geneesk. Tijds.*, **7**, 198.
BAUMANN, C.: 1954, *Ned. Mil. Geneesk. Tijds.*, **7**, 233.
BAUWENS, L. M.: 1954, *Ned. T. Geneesk.*, **98**, 3304.
BÉNARD, H.: 1948, *Bull. Acad. Méd.*, **132**, 727.
BÉNARD, H., J. LEWIN, T. MÉLIK, G. LORANS, P. HILLION: 1957 a, *C. R. Soc. Biol.*, **151**, 15.
BÉNARD, H., M. TISSIER, T. MÉLIK, G. LORANS: 1957 b, *C.R. Soc. Biol.*, **151**, 17.
BENDA, R.: 1959, *Presse Méd.*, **67**, 90.
BENDA, R. et al.: 1958, 3ème Congrès International d'Allergologie. Excerpt. Med., excerpt nr. 132.
BENDA, R., J. SCHERRER, A. MOSSÉ: 1959, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, **75**, 672.
BENENSON, A. S.: 1950, *J.A.M.A.*, **143**, 1238.
BERG, C. VAN DEN: 1946, *Bull. Mens. Office Internat. d'Hyg. Publ.*, **38**, 847.
BERG, C. VAN DEN: 1947/1948, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **1**, 56.
BERGER, E.: 1929, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **110**, 138 (Beiheft).
BERGER, K.: 1954 a, *Deuts. Med. Wschr.*, **79**, 1087.
BERGER, K.: 1954 b, *Schweiz. Med. Wschr.*, **84**, 33.
BERGER, K.: 1955, *Wien. Klin. Wschr.*, **67**, 956.
BERGER, K.: 1958, *Wien. Med. Wschr.*, **108**, 105.
BERGER, K. en F. PUNTIGAM: 1952, *Wien. Med. Wschr.*, **102**, 680.
BERGER, K. en F. PUNTIGAM: 1954, *Wien. Med. Wschr.*, **104**, 487.
BERGER, K. en F. PUNTIGAM: 1955, *Wien. Med. Wschr.*, **105**, 405.
BERGER, K. en F. PUNTIGAM: 1958 a, *Wien. Med. Wschr.*, **108**, 59.

BERGER, K. en F. PUNTIGAM: 1958 b, *Münch. Med. Wschr.*, **100,** 2043.
BERGER, K. en F. PUNTIGAM: 1960, *Deuts. Med. Wschr.*, **85,** 1520.
BEUNDERS, B. J. W., J. H. DRIESSEN, C. VAN DEN HOEK: 1960, *Arch. Ges. Virusf.*, **10,** 382.
BIELING, R.: 1952, *Wien. Med. Wschr.*, **102,** 106.
BIGLIERI, R.: 1931, *C.R. Soc. Biol.*, **108,** 673.
BILLINGHAM, R. E., L. BRENT, P. B. MEDAWAR, E. M. SPARROW: 1954, *Proc. Roy. Soc.*, series B, Biological sciences, **143,** 43.
BILLINGHAM, R. E., L. BRENT, P. B. MEDAWAR: 1954, *Proc. Roy. Soc.*, series B, Biological sciences, **143,** 58.
BLANC, G., J. CAMINOPETROS: 1923, *C.R. Soc. Biol.*, **89,** 38.
BLAND, J. O. W.: 1932, *J. Hyg.*, **32,** 55.
BOGAERT, L. VAN: 1932, *Rev. Neurol.*, **2,** 1.
BOGAERT, L. VAN: 1933, *Rev. Neurol.*, **1,** 150.
BOGAERT, L. VAN: 1950, *J. Neuropath. and Exper. Neurol.*, **9,** 219.
BORDET, J., R. BRUYNOGHE, F. RENAUX: 1949, *Bull. Acad. Méd. Belg.*, **14,** 113.
BORREL, A.: 1936, *C.R. Soc. Biol.*, **121,** 1084.
BOS, C. H. en G. J. BOS: 1951, *Ned. T. Geneesk.*, **95,** 3687.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1925 a, *Ned. T. Geneesk.*, **69,** I, 86.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1925 b, *Geneesk. Gids*, **3,** 1106.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1925 c, *Ned. T. Geneesk.*, **69,** I, 1194.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1926, *Ned. T. Geneesk.*, **70,** II, 268.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1931 a, *Ned. T. Geneesk.*, **75,** 586.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1931 b, *Zschr. Ges. Neurol. Psychiat.*, **134,** 657.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1932, *Rev. Neurol.*, **1,** 825.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1937, *J. Belge Neurol. Psychiat.*, **37,** 685.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1941, *Ned. T. Geneesk.*, **85,** 925.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1951, *Ned. T. Geneesk.*, **95,** 3065.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN: 1955, *Folia Psychiat. Neurol. Neurochirurg. Neerland.*, **58,** 147.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN, J. TH. TERBURGH, J. P. BIJL: 1926, *Ned. T. Geneesk.*, **70,** II, 1267.
BOUWDIJK BASTIAANSE, F. S. VAN, J. TH. TERBURGH, J. P. BIJL, C. LEVADITI: 1925, *Bull. Acad. Nat. Méd.*, **94,** 815.
BRANS, L. M.: 1959 a, *Ned. T. Geneesk.*, **103,** 495.
BRANS, L. M.: 1959 b, *Verslagen en Mededelingen betreffende de Volksgezondheid*, **2,** 490.
BREME, T.: 1933, *Zschr. Kinderhk.*, **55,** 123.
BREMER, F. W.: 1926, *Deuts. Zschr. Nervenhk.*, **95,** 1.
BROKMAN, H., M. BUSSEL, M. MAYZNER: 1930, *C.R. Soc. Biol.*, **104,** 778.
BROOM, J. C.: 1946, *Bull. Mens. Office Internat. d'Hyg. Publ.*, **38,** 839.
BROUWER, B.: 1939/40, *Ann. Paediat.*, **154,** 121.
BROWN, E. B., A. BOTSTEIN, C. SCHWEIG: 1958, 3ème Congrès International d'Allergologie. Excerpt. Med., excerpt nr. 297.
*Bulletin Mens. Office Internat. d'Hyg. Publ.*, 1931, **23,** fascicule No. 12.
*Bulletin Wld. Hlth. Org.*, 1947 Vol. **1,** no. 1 diverse artikelen over postvaccinale encefalitis.
BUSCH, P. W. C. M.: 1916, *Ned. T. Geneesk.*, **60,** I, 1529, 1856.
BUSSCHER, J. DE en J. RADERMECKER: 1949, *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, **49,** 374.
BIJL, J. P.: 1926, ,,Experimenteele onderzoekingen bij encephalitis postvaccinalis'', en ,,Onderzoekingen van koepokstoffen op neurotrope eigenschappen''. *Verslagen en Mededeelingen betreffende de Volksgezondheid*, augustus.
BIJL, J. P.: 1936, Handelingen van het Nederlandsche Congres voor Openbare Gezondheidsregeling, blz. 129, 's-Gravenhage.
BIJL, J. P.: 1938. Hoofdstuk ,,Encéphalite post-vaccinale et encéphalites post-in-

fectieuses en général" uit „Les ultra-virus des maladies humaines". C. Levaditi en P. Lépine. Maloine, Paris.
BIJL, J. P. en H. S. FRENKEL: 1929, Over vaccinia generalisata bij het konijn. Uitgegeven door den Voorzitter van den Gezondheidsraad.
BIJL, L.: 1956, Status dysraphicus. Proefschrift Utrecht.

CABASSO, V. J., R. F. KORNS, I. F. MOORE, H. R. COX: 1954, *Am. J. Publ. Hlth.*, **44,** 194.
CABASSO, V. J., J. M. RUEGSEGGER, I. F. MOORE: 1958, *Am. J. Hyg.*, **68,** 251.
CALMETTE, A. en C. GUÉRIN: 1901, *Ann. Inst. Past.*, **15,** 160.
CHALKE, H. D. en F. L. CLARK: 1956, *Lancet*, **i,** 545
CHOREMIS, C., E. BAROUTSOU, K. KIOSSOGLOU: 1959, *Acta Paediat.*, **48,** 388.
COCKBURN, W. C., J. A. HARRINGTON, R. A. ZEITLIN, B. MORRIS, F. E. CAMPS: 1951, *Brit. Med. J.*, **2,** 6.
COCKBURN, W. C., R. M. CROSS, A. W. DOWNIE, K. R. DUMBELL, C. KAPLAN, D. MCCLEAN, A. M. M. PAYNE: 1957, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **16,** 63.
COHEN, H.: 1929, *Ned. T. Geneesk.*, **73,** 4568.
COLCOTT, F. T.: 1902, *Brit. Med. J.* Special Vaccination Number, 5 july.
COLLIER, L. H.: 1955, *J. Hyg.*, **53,** 76.
COLLIER, L. H., D. MCCLEAN, L. VALLET: 1955, *J. Hyg.*, **53,** 513.
COLLIER, W. A.: 1949, *Medisch Maandblad*, **2,** 38.
COLLIER, W. A.: 1950, *Ant. van Leeuwenhoek*, **16,** 85.
COLLIER, W. A.: 1951, *Doc. Neerland. et Indon. de Morb. Trop.*, **3,** 163.
COLLIER, W. A., W. DE CLOE-ENKLAAR, J. J. GEIGER-KOEDIJK: 1949, *Doc. Neerland. et Indon. de Morb. Trop.*, **1,** 362.
CONDREA, P.: 1922, *C.R. Soc. Biol.*, **86,** 897.
CONYBEARE, E. T.: 1948, *Monthly Bull. Min. Hlth.*, **7,** 72.
COOK, E. B. M., P. N. CRAIN, J. V. IRONS: 1948, *Bull. Conf. of State and Prov. Publ. Hlth. Lab. Directors*, may.
COOK, E. B. M., B. BELL, P. FORSYTH, J. V. IRONS, G. W. COX: 1953, *Texas Rep. Biol. Med.*, **11,** 522.
CRAIGIE, J.: 1934, *J. Bact.*, **27,** 277.
CRAMER, C. D.: 1928 a, *Geneesk. Gids*, **6,** 849.
CRAMER, C. D.: 1928 b, *Geneesk. Gids*, **6,** 877.
CREZÉE, P.: 1953, *Ned. T. Geneesk.*, **97,** 3104.
CROSNIER, R.: 1953, *Sem. Hôp. Paris*, **29,** 385.
CROSS, R. M., C. KAPLAN, D. MCCLEAN: 1958, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **19,** 123.
CROSS, R. M.: 1959, *Lancet*, **i,** 1092.

DAVIDOFF, L. M., N. KOPELOFF: 1934, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **31,** 980.
DAVIDOFF, L. M., N. KOPELOFF, L. M. KOPELOFF: 1935, *J. Lab. Clin. Med.*, **20,** 1238.
DAVISON, W. C.: 1946, „Completepediatrician", blz. 103. Durnham. Duke University Press.
DIENES, L.: 1927, *J. Immunol.*, **14,** 53.
DIXON, G. J.: 1944, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **7,** 18.
DOETSCH, H.: 1949, *Deuts. Med. Rdsch.*, **3,** 647.
DOLGOPOL, V. B., M. GREENBERG, R. ARONOFF: 1955, *Arch. Neurol. Psychiat.*, **73,** 216.
DONALLY, H. H.: 1939, *J.A.M.A.*, **113,** 1796.
DONALLY, H. H., M. M. NICHOLSON, W. S. ANDERSON, M. H. GROSVENOR: 1940, *Am. J. Dis. Childr.*, **59,** 322.
DOORSCHODT, H. J.: 1954, Is pokkenvaccinatie bij de zeer jonge zuigeling doeltreffend? Proefschrift Utrecht.
DÖRING, G.: 1942, *Deuts. Zschr. Nervenhk.*, **153,** 72.

DROGENDIJK, A. C.: 1938, *Ned. T. Geneesk.*, **82,** 4562.
DROGENDIJK, A. C.: 1939, Over encephalitis postvaccinalis. H. J. Paris, Amsterdam.
DROGENDIJK, A. C.: 1949, *T. Soc. Geneesk.*, **27,** 361.
DROGENDIJK, A. C.: 1950 a, *Geneesk. Gids*, **28,** 319.
DROGENDIJK, A. C.: 1950 b, *Ned. Mil. Geneesk. Tijds.*, **3,** 268.
DROGENDIJK, A. C.: 1954 a, *Geneesk. Gids*, **32,** 429.
DROGENDIJK, A. C.: 1954 b, *Mitt. Öst. Sanit. Verwalt.*, **55,** 1.
DROGENDIJK, A. C.: 1957 a, *Acta Med. legalis et socialis*, **10,** 24.
DROGENDIJK, A. C.: 1957 b, *Münch. Med. Wschr.*, **99,** 772.
DROGENDIJK, A. C.: 1957 c, *Belg. T. Geneesk.*, **13,** 820.
DROGENDIJK, A. C.: 1958, *Geneesk. Gids*, **36,** 39.
DROUET, P. L., G. FAIVRE, P. LAMY, A. LARCAN: 1955, *Presse Méd.*, **63,** 1468.
DUKEN, J.: 1931, *Zschr. Kinderhk.*, **50,** 292.
DUNLOP, S. J. C.: 1955, *Ned. Mil. Geneesk. Tijds.*, **8,** 197.
DURAN-REYNALS, F.: 1928, *C.R. Soc. Biol.*, **99,** 6.
DURAN-REYNALS, F.: 1929, *J. Exper. Med.*, **50,** 327.

ECKSTEIN, A.: 1929, Encephalitis im Kindesalter. Julius Springer, Berlin.
ECKSTEIN, A.: 1932, *Zschr. Hyg. Infektkrh.*, **114,** 92.
ECKSTEIN, A. en M. SARVAN: 1930, *Zschr. Hyg. Infektkrh.*, **111,** 659.
ECKSTEIN, A., H. HERZBERG-KREMMER, K. HERZBERG: 1930 a, *Deuts. Med. Wschr.*, **56,** 264.
ECKSTEIN, A., H. HERZBERG-KREMMER, K. HERZBERG: 1930 b, *Deuts. Med. Wschr.*, **56,** 1429.
ECKSTEIN, A., H. HERZBERG-KREMMER, K. HERZBERG: 1930 c, *Deuts. Med. Wschr.*, **56,** 2208.
ECKSTEIN, A., E. GILDEMEISTER, H. A. GINS, P. MANTEUFEL, H. PETTE, C. WOEGGERATH: 1931, *Reichsgesundheitsblatt*, **6,** 573.
ECKSTEIN, A., F. SIOLI, H. HERZBERG-KREMMER, K. HERZBERG: 1932, *Klin. Wschr.*, **11,** 1053.
EHRENGUT, W.: 1957, *Curr. Med. Pract., (Bombay)*, **1,** 310.
EHRENGUT, W.: 1958, *Münch. Med. Wschr.*, **100,** 78.
EHRENGUT, W.: 1959, *Münch. Med. Wschr.*, **101,** 921.
EHRENGUT, W., K. J. SCHEPPE, E. JOAS: 1959, *Deuts. Med. Wschr.*, **84,** 2005.
ELISBERG, B. L., J. M. MCCOWN, J. E. SMADEL: 1956, *J. Immunol.*, **77,** 340.
ELSTE, E. R.: 1955, *Arch. Kinderhk.*, **150,** 153.
ESSELLIER, A. F. en G. FORSTER: 1957, *Schweiz. Med. Wschr.*, **87,** 822.

FALK, W.: 1950, *Öst. Zschr. Kinderhk. Kinderf.*, **5,** 370.
FASQUELLE, R.: 1954, Variole et vaccine. Encyclopédie Médicochirurgicale, Paris.
FASQUELLE, R.: 1958, *La Rev. Prat.*, **8,** 1394.
FERRARO, A. en G. A. JERVIS: 1940, *Arch. Neurol. Psychiat.*, **43,** 195.
FERRARO, A. en L. ROIZIN: 1954, *J. Neuropath. Exper. Neurol.*, **13,** 60.
FERRARO, A. en L. ROIZIN: 1957, *J. Neuropath. Exper. Neurol.*, **16,** 423.
FOLCH, J. en M. LEES: 1951, *J. Biol. Chem.*, **191,** 807.
FRENKEL, H. S.: 1950, *Am. J. Vet. Res.*, **11,** 371
FRENKEL, H. S.: 1957, *Ned. T. Geneesk.*, **101,** 2413.
FRENKEL, H. S. en J. G. KAPSENBERG: 1954, *Ned. T. Geneesk.*, **98,** 991.
FRENKEL, H. S. en G. M. VAN WAVEREN: 1938, Verslag over de werkzaamheden van het Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut over 1936 en 1937. Algemene Landsdrukkerij, 's-Gravenhage.
FREUND, J. en K. MCDERMOTT: 1942, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **49,** 548.
FREUND, J., E. R. STERN, T. M. PISANI: 1947, *J. Immunol.*, **57,** 179.
FRIEDLAENDER, S., A. S. FRIEDLAENDER, L. WEINER: 1958, 3ème Congrès International d'Allergologie. Excerpta Med., excerpt nr. 298.

GALLARDO, E.: 1934 a, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **131,** 354.
GALLARDO, E.: 1934 b, *Presse Méd.*, **42,** 515.
GASTINEL, P.: 1913, Des réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole. Thèse de Paris.
GATHIER, J. C., G. W. BRUYN, F. STRIK: 1960, *Ned. T. Geneesk.*, **104,** 819.
GAYLE, R. F. J. en R. A. BOWEN: 1933, *J. Nerv. Ment. Dis.*, **78,** 221.
GHANEM, M. H.: 1952, *J. Roy. Egypt. Med. Assoc.*, **35,** 306.
GIEDION, A.: 1952, *Schweiz. Zschr. Allg. Pathol. Bakt.*, **15,** 234.
GIFFIN, M. E., H. M. ROGERS, J. W. KERNOHAN: 1948, *Arch. Neurol. Psychiat.*, **59,** 233.
GILDEMEISTER, E.: 1929, *Deuts. Med. Wschr.*, **55,** 1372.
GILDEMEISTER, E. en G. HEUER: 1928, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **106,** 58.
GINS, H. A.: 1929 a, *Zschr. Hyg. Infektkrh.*, **110,** 133.
GINS, H. A.: 1929 b, *Zschr. Hyg. Infektkrh.*, **110,** 581.
GINS, H. A.: 1933, *Ztrbltt. Ges. Hyg.*, **29,** 160.
GINS, H. A., H. HACKENTHAL, N. KAMENTZEWA: 1929 a, *Zschr. Hyg. Infektkrh.*, **110,** 429.
GINS, H. A., H. HACKENTHAL, N. KAMENTZEWA: 1929 b, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **110,** 115, Beiheft.
GISPEN, R.: 1953, *Ant. Leeuwenhoek*, **19,** 149, 157.
GISPEN, R., H. P. LANSBERG, W. NANNING: 1956, *Ant. Leeuwenhoek*, **22,** 89.
GLANZMANN, E.: 1927, *Schweiz. Med. Wschr.*, **57,** 145.
GÖDDEN, J. F. M.: 1960, *Ned. T. Geneesk.*, **104,** 619.
GOETERS, W. en A. STECHERN: 1949, *Arch. Kinderhk.*, **136,** 73.
GOLDBERG, M. G. en MOSHE WOLMAN: 1958, *A.M.A. Arch. Pathol.*, **65,** 263.
GOOD, R. A., B. CAMPBELL, T. A. GOOD: 1949, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **72,** 341.
GOODPASTURE, E. W., A. M. WOODRUFF, G. J. BUDDINGH: 1932, *Am. J. Pathol.*, **8,** 271.
GOODPASTURE, E. W., G. J. BUDDINGH, L. RICHARDSON, K. ANDERSON: 1935, *Am. J. Hyg.*, **21,** 319.
GORDON, M. H.: 1925, Studies of the viruses of vaccinia and variola. Medical Research Council. Special Report Series No. 98. His Majesty's Stationary Office, London.
GORTER, E.: 1928, *Ned. T. Geneesk.*, **72,** 4489.
GORTER, E.: 1949, *Ned. T. Geneesk.*, **93,** 1483.
GORTER, E. en H. J. VAN NEDERVEEN: 1927 a, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 1746.
GORTER, E. en H. J. VAN NEDERVEEN: 1927 b, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 2026.
GORTER, E. en H. J. VAN NEDERVEEN: 1930, *Ned. T. Geneesk.*, **74,** 3098.
GREEN, R. H. en R. F. PARKER: 1942, *J. Immunol.*, **45,** 171.
GREENBERG, M., E. APPELBAUM, O. PELLITTERI, D. T. EISENSTEIN: 1955 a, *J. Pediat.*, **46,** 468.
GREENBERG, M., O. PELLITTERI, D. T. EISENSTEIN: 1954 b, *J. Pediat.*, **46,** 642.
GREENGARD, J., A. M. WOLF: 1940, *Am. J. Dis. Childr.*, **59,** 76.
GRIFFITHS, J. D. en N. S. F. PROCTOR: 1957, *S. Afric. Med. J.*, **31,** 609.
GROSS G.: 1958, Bericht über die Tagung der Vorsteher Deutscher Impfanstalten, Wien 1957. *Ztrbltt. Bakt. I Ref.*, **166,** 561.
GUBB, A. S.: 1915, *M. Press*, **100,** 377.
GUILLAIN, G. en J. A. BARRÉ: 1919, *Rev. Neurol.*, **26,** II, 595.
GIJSBERTI HODENPIJL, A. K. A. en K. R. DE JONG: 1947, *Maands. Kindergeneesk.*, **15,** 355.

HAAGEN, E.: 1934, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **131,** 420.
HAAS, H. K. DE: 1927 a, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 2338.
HAAS, H. K. DE: 1927 b, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 2450.
HACKENTHAL, H.: 1930 a, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **117,** 251.

HACKENTHAL, H.: 1930 b, *Deuts. Med. Wschr.*, **56,** 2217.
HAMBURGER, F.: 1929, *Monatschr. Kinderkh.*, **44,** 227.
HAMBURGER, F.: 1951, *Münch. Med. Wschr.*, **93,** 1657.
HAMBURGER, F., M. KAISER, A. REUSS, H. ZISCHINSKY: 1955, *Wien. Klin. Wschr.*, **67,** 666.
HAMBURGER, R. J.: 1958, *Areomedica acta*, **6,** 191.
HAMMON, W. McD., L. L. CORRIELL, P. F. WEHRLE, J. STOKES JR.: 1953, *J.A.M.A.*, **151,** 1272.
HANSEN, F. en W. MÜLLER-RENTZSCH: 1957, *Zschr. Kinderhk.*, **80,** 190.
HAUSMANN, E.: 1950, *Öst. Zschr. Kinderhk. Kinderf.*, **5,** 386.
HAYMAKER, W., N. MALAMUD, R. P. CUSTER: 1947, *J. Neuropath. Exper. Neurol.*, **6,** 209.
HEELSBERGEN, T. VAN: 1931, *Ann. Inst. Past.*, **46,** 558.
HEINERTZ, N. O.: 1947/1948, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **1,** 58.
HEKMAN, J.: 1929 a, *Ned. T. Geneesk.*, **73,** 4774.
HEKMAN, J.: 1929 b, *Ned. T. Geneesk.*, **73,** 5227.
HEKMAN, J.: 1930, *Bull. Acad. Méd.*, **103,** 539.
HEMMES, G. D.: 1950, *Tijdschr. Soc. Geneesk.*, **28,** 5.
HERRLICH, A.: 1952, *Münch. Med. Wschr.*, **94,** 2371, 2433.
HERRLICH, A.: 1954 a, *Münch. Med. Wschr.*, **96,** 529.
HERRLICH, A.: 1954 b, *Zschr. Ges. Exper. Med.*, **124,** 146.
HERRLICH, A.: 1955, *Münch. Med. Wschr.*, **97,** 116.
HERRLICH, A.: 1958 a, *Münch. Med. Wschr.*, **100,** 1567.
HERRLICH, A.: 1958 b, Bericht über die Tagung der Vorsteher Deutscher Impfanstalten, Wien 1957, *Ztrbltt. Bakt. I Ref.*, **166,** 561.
HERRLICH, A.: 1959 a, *Münch. Med. Wschr.*, **101,** 12.
HERRLICH, A.: 1959 b, *Münch. Med. Wschr.*, **101,** 90.
HERRLICH, A.: 1959 c, Proc. Internat. Symp. of Immunol. Opatija, blz. 285.
HERRLICH, A. en A. MAYR: 1954, *Arch. Hyg. u. Bakteriol.*, **138,** 479.
HERRLICH, A. en A. MAYR: 1955, *Arch. Hyg. u. Bakteriol.*, **139,** 444.
HERRLICH, A. en W. EHRENGUT: 1957, *Kinderärtz. Prax.*, **25,** 395.
HERRLICH, A. en A. MAYR: 1957, *Arch. Ges. Virusf.*, **7,** 284.
HERRLICH, A., W. EHRENGUT, J. WEBER: 1956, *Münch. Med. Wschr.*, **98,** 156.
HERZBERG, K.: 1955, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **162,** 408.
HERZBERG-KREMMER, H. en K. HERZBERG: 1930 a, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **115,** 271.
HERZBERG-KREMMER, H. en K. HERZBERG: 1930 b, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **119,** 175.
HEYMAN, A.: 1951, *J. Newark. Beth. Israël Hosp.*, **2,** 58.
HIDETARO MURATA: 1924, *Zschr. Immunitätsf. Exper. Ther.*, **40,** 278, 296.
HLAVA, J. en HONL: 1895, *Wien. Klin. Rdsch.*, **9,** 625, 643.
HOEDEN, J. V. D.: 1946, De zoönosen. H. E. Stenfert Kroese's Uitgevers-Mij., Leiden.
HOELEN, ED.: 1931, Bijdrage tot de kennis van het encephalitis vraagstuk. Een experimenteele studie. Proefschrift Utrecht.
HOFF, H.: 1958, Bericht über die Tagung der Vorsteher Deutscher Impfanstalten Wien 1957. *Ztrbltt. Bakt. I Ref.*, **166,** 561.
HOOGEWIND, F.: 1954, *Ned. T. Geneesk.*, **98,** 1303.
HOYNE, A. L. en E. L. SLOTKOWSKI: 1947, *Am. J. Dis. Childr.*, **73,** 554.
HUBER, H. G.: 1929, *Deuts. Med. Wschr.*, **55,** 1370.
HUISMAN, J.: 1959, De locale en algemene reactie na primovaccinatie tegen pokken. Proefschrift Leiden.
HURST, E. W.: 1932, *J. Hyg.*, **32,** 33.
HURST, E. W.: 1944, *Brain*, **67,** 103.
HUTTER, A.: 1930, *Ned. T. Geneesk.*, **74,** 893.
HUTTER, A.: 1952, *Ned. T. Geneesk.*, **96,** 2381.
HYMAN, H. TH.: 1950, *An integrated practice of medicine*, **5,** 4631.

IWANOFF, K.: 1927, *Berl. Tierärtz. Wschr.*, **43,** 752.

JACK, O., E. B. SHAW, F. W. BAUMANN, H. E. THELANDER, H. KEMPE, M. SEHRING: 1952, *J. Pediat.*, **40,** 383.
JACOB, H.: 1956, *Fortschr. Neurol. Psychiat. Grenzgeb.*, **24,** 651.
JELLINGER, K. en F SEITELBERGER: 1958, *Klin. Wschr.*, **36,** 437.
JONGH, C. L. DE: 1937, in ,,Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied'', deel ,,Acute Infectieziekten''. Leiden, Stenfert Kroese.
JOSEPHUS JITTA, N. M. en H. ALDERSHOFF: 1928, *Ned. T. Geneesk.*, **72,** 4575.
JULIUS, H. W.: 1938, *Ned. T. Geneesk.*, **82,** 4071.

KABAT, E. A., A. WOLF, A. E. BEZER: 1946, *Science*, **104,** 362.
KABAT, E. A., A. WOLF, A. E. BEZER: 1947, *J. Exper. Med.*, **85,** 117.
KABAT, E. A., A. WOLF, A. E. BEZER: 1948, *J. Exper. Med.*, **88,** 417.
KABAT, E. A., A. WOLF, A. E. BEZER: 1949, *J. Exper. Med.*, **89,** 395.
KABAT, E. A., A. WOLF, A. E. BEZER: 1952, *J. Immunol.*, **68,** 265.
KAISER, M.: 1930, *Wien. Med. Wschr.*, **80,** 1683.
KAISER, M.: 1931, *Arch. Kinderhk.*, **93,** 1.
KAISER, M.: 1947, *Schweiz. Med. Wschr.*, **77,** 1338.
KAISER, M.: 1948 a, *Zschr. Hyg. Infektkrh.*, **128,** 1.
KAISER, M.: 1948 b, *Wien. Klin. Wschr.*, **60,** 699.
KAISER, M.: 1949, Pocken und Pockenschutzimpfung. Verlag Springer, Wien.
KAISER, M. en K. HASSMANN: 1937, *Arch. Kinderhk.*, **112,** 40.
KAISER, M. en A. REUSS: 1952, *Öst. Zschr. Kinderhk. Kinderf.*, **7,** 1.
KAISER, M. en A. REUSS: 1953, *Wien. Klin. Wschr.*, **65,** 746.
KAISER, M. en J. ZAPPERT: 1938, Die ,,Postvaccinale Encephalitis''. Julius Springer, Wien.
KAPLAN, C.: 1960, *J. Hyg.*, **58,** 391.
KAPSENBERG, J. G.: 1955, Het kweken van vacciniavirus in geëxplanteerd weefsel. Proefschrift Amsterdam.
KEIDAN, S. E., K. MCCARTHY, J. C. HAWORTH: 1953, *Arch. Dis. Childr.*, **28,** 110.
KEMPE, C. H.: 1952, *Yale J. Biol. Med.*, **24,** 328.
KEMPE, C. H.: 1960, *Pedriatics*, **26,** 176.
KEMPE, C. H. en A. S. BENENSON: 1953, *J. Pediatr.*, **42,** 525.
KEMPE, C. H., T. O. BERGE, B. ENGLAND: 1956, *Pediatr.*, **18,** 177.
KESMAHINDER SINGH: 1951, Excerpta Med., Sect. 4, excerpt nr. 3507.
KEUNING, F. J. N.: 1953, *Ned. T. Geneesk.*, **97,** 284.
KEUTER, E. J. W.: 1959, Predisposition to postvaccinal encephalitis. Thesis Utrecht.
KEYZER, J. L. en P. P. M. NIEUWENHUIS: 1947, *Maands. Kindergeneesk.*, **15,** 403
KIES, M. W. en E. C. ALVORD Jr.: 1958, *Nature*, **182,** 1106.
KLINGE, F.: 1944, *Virchows Archiv*, **313,** 89.
KNOEPFELMACHER, W.: 1915, *Wien. Med. Wschr.*, **65,** 1233.
KNOEPFELMACHER, W.: 1930, *Wien. Med. Wschr.*, **80,** 1659.
KOETSER, D. H.: 1916, *Ned. T. Geneesk.*, **60,** I, 1760.
KOETSER, D. H.: 1927, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 1931.
KOETSER, D. H.: 1929, *Ned. T. Geneesk.*, **73,** 5300.
KOLB, L. C. en G. C. SAYER: 1951, Transact. Am. Neurol. Assoc. blz. 117.
KOLLÁR, I.: 1926, *Monatschr. Kinderhk.*, **34,** 51.
KOPELOFF, L. M. en N. KOPELOFF: 1947, *J. Immunol.*, **57,** 178.
KOPERBERG, H.: 1939, *Geneesk. Tijds. Ned. Indië*, **79,** 123.
KORITSCHONER, P. en F. SCHWEINBURG: 1925, *Zschr. Immunitätsf.*, **42,** 217.
KOSENOW, W. en H. G. HAUSSMANN: 1954, *Deuts. Med. Wschr.*, **79,** 1930.
KOSTER, L. en J. Q. VAN TILBURG: 1953, *Ned. T. Geneesk.*, **97,** 17.
KOSTER, S.: 1951, *Ned. T. Geneesk.*, **95,** 1632.
KOZIUN, P. J., M. M. SIGEL, R. GORRIE: 1955, *Pediatr.*, **16,** 600.
KRAMER, P. H.: 1927, Feestbundel Dr. H. Klinkert, Rotterdam, blz. 262.
KRAMER, P. H.: 1948, *Ned. T. Geneesk.*, **92,** 3172.

KRAUS, R.: 1930, *Zschr. Immunitätsf.*, **69,** 413.
KRAUS, R. en R. VOLK: 1906, *Wien. Klin. Wschr.*, **19,** 620.
KRAUSE, F.: 1930, *Deuts. Zschr. Nervenheilk.*, **114,** 214.
KRECH, U.: 1959, *Schweiz. Zschr. Pathol. Bakt.*, **22,** 664.
KUDELKA, O.: 1932, *Münch. Med. Wschr.*, **79,** 379.
KUNDRATITZ, K.: 1953, *Wien. Klin. Wschr.*, **65,** 754.

LANGE, CORNELIA DE: 1948, *Acta Paediat.*, **35,** 281.
LEHMANN, W.: 1933, *Ztrbltt. Ges. Hyg.*, **29,** 146.
LEHMANN, W.: 1934, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **131,** 336, 344.
LEHMUS, V.: 1948, Excerpta Med., Sect. 4, excerpt. nr. 222.
LEINER, C. en K. KUNDRATITZ: 1921, *Zschr. Kinderhk.*, **30,** 205.
LELONG, M. en J. RAMON: 1952, *Arch. Franç. Pédiat.*, **9,** 191.
LELONG, M. en J. RAMON: 1952, *Presse Méd.*, **60,** 265.
LEOPOLD, L.: 1927, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 2419.
LEOPOLD, L.: 1938, *Ned. T. Geneesk.*, **82,** 4934.
LÉPINE, P., J. C. LEVADITI, J. GIUNTINI: 1944, *Ann. Inst. Past.*, **70,** 193.
LÉRI, A. en BOIVIN: 1919, *Rev. Neurol.*, **26,** II, 965.
LEVADITI, C.: 1939 a, *C.R. Acad. Sci.*, **208,** 1944.
LEVADITI, C.: 1939 b, *C.R. Soc. Biol.*, **130,** 1180.
LEVADITI, C.: 1941, *C.R. Soc. Biol.*, **135,** 462.
LEVADITI, C.: 1949, *Bull. Acad. Méd. Belg.*, **14,** 399.
LEVADITI, C.: 1950 a, *Rev. Immunol.*, **14,** 26.
LEVADITI, C.: 1950 b, *Ann. Inst. Past.*, **79,** 711.
LEVADITI, C. en S. NICOLAU: 1921 b, *C.R. Acad. Sci.*, **173,** 870.
LEVADITI, C. en S. NICOLAU: 1922 a, *C.R. Soc. Biol.*, **86,** 77.
LEVADITI, C. en S. NICOLAU: 1922 b, *C.R. Acad. Sci.*, **174,** 249.
LEVADITI, C. en S. NICOLAU: 1922 c., *C.R. Soc. Biol.*, **86,** 233.
LEVADITI, C. en J. VOET: 1937, *Presse Méd.*, **45,** 113.
LEVADITI, C., P.HARVIER, S. NICOLAU: 1921 a, *C.R. Soc. Biol.*, **85,** 345.
LEVADITI, C., S. NICOLAU, V. SANCHIS BAYARRI: 1927, *Presse Méd.*, **35,** 161.
LEVADITI, C., R. BÉQUIGNON, L. REINIÉ: 1937, *C.R. Soc. Biol.*, **126,** 980.
LEVADITI, C., R. FASQUELLE, L. REINIÉ, R. SCHOEN: 1938, *Ann. Inst. Past.*, **60,** 142,
LEVADITI, C., R. FASQUELLE, R. BÉQUIGNON, L. REINIÉ: 1938, *C.R. Acad. Sci.*, **207,** 688.
LEVADITI, C., L. STAMATIN, L. REINIÉ, LE-VAN-SEN: 1939 a, *C.R. Soc. Biol.*, **130,** 1091.
LEVADITI, C., D. KRASSNOFF, L. REINIÉ, J. GIUNTINI: 1939 b, *C.R. Soc. Biol.*, **131,** 35.
LEVADITI, C., L. REINIÉ, STAMATIN, LE-VAN-SEN, R. BÉQUIGNON, I. LOMINSKI, D. KRASSNOFF, J. GIUNTINI: 1940, *Ann. Inst. Past.*, **64,** 466.
LEWIS, J. H.: 1941, *J. Immunol.*, **41,** 397.
LHERMITTE, F.: 1950, Les leuco-encéphalites. Editions médicales Flammarion, Paris.
LI, C. P. en T. M. RIVERS: 1930, *J. Exper. Med.*, **52,** 465.
LIAO, SUNG J.: 1955, *Publ. Hlth. Rep.* (*Wash.*), **70,** 723.
LIEM TJAY TIE: 1949, *Medisch Maandblad*, **2,** 98
LIGTERINK, J. A. TH.: 1951, *Ned. T. Geneesk.*, **95,** 3490.
LINNEWEH, F. en J. OEHME: 1957, *Deuts. Med. Wschr.*, **82,** 1599.
LIPTON, M. M. en J. FREUND: 1953 a, *J. Immunol.*, **70,** 326.
LIPTON, M. M. en J. FREUND: 1953 b, *J. Immunol.*, **71,** 98.
LIPTON, M. M. en J. FREUND: 1953 c, *J. Immunol.*, **71,** 380.
LITTLE, J. G. C.: 1951, *Ann. Allergy*, **9,** 85.
LITVAK, A. M.: 1947, *Arch. Pediatr.*, **64,** 507.
LIVINGSTON, SAMUEL: 1954, The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A.

LOGHEM, J. J. VAN: 1917 a, *Ned. T. Geneesk.*, **61,** I. 994.
LOGHEM, J. J. VAN: 1917 b, *Ned. T. Geneesk.*, **61,** I, 1601.
LOGHEM, J. J. VAN: 1927, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 1441.
LOGHEM, J. J. VAN: 1929, *Ned. T. Geneesk.*, **73,** 5460.
LOGHEM, J. J. VAN: 1956, Algemene Gezondheidsleer. Kosmos, Amsterdam-Antwerpen.
LORENZ, E. en H. KALOUD: 1955, *Zschr. Kinderhk.*, **76,** 175.
LUKSCH, F.: 1924, *Med. Klinik*, **20,** 1170.
LUKSCH, F.: 1925 a, *Med. Klinik*, **21,** 1377.
LUKSCH, F.: 1925 b, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **96,** 309.
LUKSCH, F.: 1926, *Deuts. Zschr. Ges. Gericht. Med.*, **7,** 203.
LUKSCH, F.: 1927, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **103,** 227.
LUKSCH, F.: 1932, *Med. Klinik*, **28,** 1554.
LUMSDEN, C. E.: 1949 a, *Brain*, **72,** 198.
LUMSDEN, C. E.: 1949 b, *Brain*, **72,** 517.
LUMSDEN, C. E., E. A. KABAT, A. WOLF, A. E. BEZER: 1950, *J. Exper. Med.*, **92,** 253.
LUNDSTRÖM, R.: 1956, *J. Pediatr.*, **49,** 129.

MACIVER, D. P.: 1956, *Lancet*, **i,** 226.
MACKENZIE, M.: 1946, *Bull. Mens. Off. Internat. Hyg. Publ.*, **38,** 853.
MAGE, J.: 1937, *J. Belge Neurol.*, **37,** 703.
MAGRÍ, R. en E. BISIACH: 1960, Excerpta Med., Sect. 17, excerpt nr. 2451.
MARIE, A.: 1920, *C.R. Soc. Biol.*, **83,** 476.
MARSDEN, J. P. en E. W. HURST: 1932, *Brain*, **55,** 181.
MARTENS, A. H. A.: 1929, *Ned. T. Geneesk.*, **73,** 5249.
MAS BAKAL, P.: 1960, Het probleem van de specificiteit van de reactie van Sabin en Feldman bij de diagnostiek van toxoplasmosis. Proefschrift Leiden.
MASSENBERG, A.: 1948, *Kinderärtz. Prax.*, **16,** 13.
MATTHES, A. en H. PIESBERGEN: 1956, *Deuts. Med. Wschr.*, **81,** 1121.
MCKELVEY, T. P. M.: 1955, *J. Roy. Army Med. C.*, **101,** 191.
MCNAIR SCOTT, T. F.: 1950, blz. 616 in „Textbook of Pediatrics". W. E. Nelson ed., Philadelphia.
MENSCHING, H.: 1921, *Arch. Kinderhk.*, **68,** 24.
MERIEUX, CH.: 1952, *Hyg. Méd. Scol.*, **5,** 55.
MEUNIER, M.: 1937, *J. Belg. Neurol. Psychiat.*, **37,** 706.
MIKULOWSKI, V.: 1959, *Monatschr. Kinderhk.*, **2,** 41.
MILLER, H. G.: 1951, *Proc. Roy. Soc. Med.*, **44,** 852.
MILLER, H. G.: 1953, *A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.*, **69,** 695.
MILLER, H. G. en J. B. STANTON: 1954, *Quarterly J. Med.*, **23,** 1.
MORGAN, I. M.: 1946, *J. Bact.*, **51,** 614.
MORGAN, I. M.: 1947, *J. Exper. Med.*, **85,** 131.
MORITSCH, H.: 1956, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **166,** 427.
MORITSCH, H.: 1957 a, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **168,** 165.
MORITSCH, H.: 1957 b, *Zschr. Tropenmed. Parasit.*, **8,** 333.
MOYER, A. W., G. A. JERVIS, J. BLACK, H. KOPROWSKI, H. R. COX: 1950, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **75,** 387.
MÜLLER, E.: 1955, *Münch. Med. Wschr.*, **97,** 788.
MÜLLER, H.: 1958, *Öff. Gesundh.-Dienst*, **19,** 526.
MÜLLER, TH.: 1946, *Schweiz. Med. Wschr.*, **76,** 1075.
MUNTENDAM, P.: 1924, *Ned. T. Geneesk.*, **68,** II, 2311.
MURRAY, R. R. en F. RATNER: 1953, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **83,** 554.

NANNING, W.: 1955, *Ned. Mil. Geneesk. Tijds.*, **8,** 210.
NANNING, W.: 1960, *Ned. Mil. Geneesk. Tijds.*, **13,** 254.
NÉLIS, P.: 1949, *Bull. Acad. Méd. Belg.*, **14,** 210.

Nélis, P. en A. Lafontaine: 1948 a, *C.R. Soc. Biol.*, **142,** 856.
Nélis, P. en A. Lafontaine: 1948 b, *Rev. Immunol. Ther. Antimicrob.*, **12,** 289.
Nélis, P. en A. Lafontaine: 1948 c, *C.R. Soc. Biol.*, **142,** 859.
Nélis, P. en A. Lafontaine: 1948 d, *C.R. Soc. Biol.* ,**142,** 1459.
Nélis, P. en A. Lafontaine: 1949, *C.R. Soc. Biol.*, **143,** 588.
Nélis, P. en A. Lafontaine: 1950, *C.R. Soc. Biol.*, **144,** 315.
Nélis, P. en A. Lafontaine: 1952 a, *C.R. Soc. Biol.*, **146,** 164.
Nélis, P. en A. Lafontaine: 1952 b, *C.R. Soc. Biol.*, **146,** 167.
Nélis, P., F. Schoenaers, A. Lafontaine: 1950, *C.R. Acad. Sci.*, **230,** 1912.
Nélis, P., A. Lafontaine, H. Massa, S. Cleempoel, F. Comer: 1952 a, *C.R. Acad. Sci.*, **234,** 160.
Nélis, P., A. Lafontaine, F. Schoenaers, H. Massa, S. Cleempoel: 1952 b, *C.R. Acad. Sci.*, **234,** 257.
Netter, A.: 1929, *Bull. Acad. Méd. Paris*, **102,** 263.
Netter, A.: 1930, Encéphalite vaccinale. Variole et vaccination. Poliomyélite. Immunotransfusion. Présence des antigènes dans le pus des abcès de fixation. Divers. Paris. Masson et Cie, Editeurs.
Noguchi, H.: 1915, *J. Exper. Med.*, **21,** 539.
Noguchi, H.: 1918, *J. Exper. Med.*, **27,** 425.
Noica, D.: 1932, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **1,** 1025.
Nossel, H. L., en R. Rabkin: 1956, *South Afric. Med. J.*, **30,** 492.

Odessky, L., A. V. Bedo, K. G. Jennings, I. J. Sands, Ph. Rosenblatt, H. Weisler, B. Newman: 1953, *J. Pediatr.*, **43,** 536.
Oesch, F.: 1947, *Ann. Paediat.*, **169,** 125.
Ohtawara, T.: 1922, *Sci. Rep. Inst. Inf. Dis. Tokyo Univ.*, **1,** 203.
Olitsky, P. K. en J. M. Lee: 1953, *J. Immunol.*, **71,** 419.
Osman, M., Quinke, Sezai: 1950, Excerpta Med., Sect. 4, excerpt nr. 752.
Otten, L.: 1926, *Geneesk. Tijds. Ned. Indië*, **66,** 642.
Otten, L.: 1932, *Mededeelingen Dienst Volksgezondh. Ned. Indië*, **21,** 196.

Parker, R. F.: 1938, *J. Exper. Med.*, **67,** 725
Parker, R. F. en T. M. Rivers: 1936, *J. Exper. Med.*, **63,** 69.
Paterson, Ph. Y.: 1960, *J. Exper. Med.*, **111,** 119.
Paul, J.: 1954 a, *Arch. Kinderhk.*, **149,** 155.
Paul, J.: 1954 b, *Klin. Wschr.*, **32,** 485.
Peacher, W. G. en R. C. L. Robertson: 1945, *J. Nerv. Ment. Dis.*, **101,** 515.
Peeters, H.: 1937, *Geneesk. Gids*, **15,** 359.
Peeters, H. en M. G. Neurdenburg: 1938, *Ned. T. Geneesk.*, **82,** 5851.
Pette, E. en H. Pette: 1956, *Klin. Wschr.*, **34,** 713.
Pette, H.: 1928 a, *Münch. Med. Wschr.*, **75,** 207.
Pette, H.: 1928 b, *Deuts. Zschr. Nervenhk.*, **105,** 76.
Piette, Y. en L. van Bogaert: 1956, *Presse Méd.*, **64,** 533.
Pirquet, C. von: 1907, Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Franz Deuticke, Leipzig und Wien.
Plantenga, B. P. B.: 1938, *Ned. T. Geneesk.*, **82,** 4945.
Platte, Th. H. M.: 1927, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 2452.
Pondman, A. B. F. A.: 1927, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 2037.
Pondman, A. B. F. A.: 1928, *Ned. T. Geneesk.*, **72,** 3735.
Pondman, A. B. F. A. en H. Aldershoff: 1928, *Verslagen en Mededeelingen betreffende de Volksgezondheid*, maart.
Prinsen Geerligs, H.: 1916, *Ned. T. Geneesk.*, **60,** I, 1762.
Puntigam, F.: 1950, *Öst. Zschr. Kinderhk. Kinderf.*, **4,** 142.
Puntigam, F.: 1951, *Wien. Med. Wschr.*, **101,** 873.
Puntigam, F.: 1957, *Ztrb ɪttR ɿ.ɥ.atB ef.*, **163,** 284.

PUNTIGAM, F. en K. BERGER: 1953/54, *Zschr. Hyg. Infektkrh.*, **138,** 261.
PUNTIGAM, F. en K. BERGER: 1956, *Wien. Med. Wschr.*, **106,** 66.
PUNTIGAM, F. en J. DAIMER: 1950, *Öst. Zschr. Kinderhk. Kinderf.*, **4,** 6.
PUNTIGAM, F. en E. ORTH: 1951, *Wien. Klin. Wschr.*, **63,** 817.
PUNTIGAM, F. en E. ORTH: 1953, *Zschr. Hyg. Infektkrh.*, **136,** 319.
PUNTIGAM, F., E. ORTH, G. KUBIN: 1952, *Zschr. Hyg. Infektkrh.*, **135,** 225.

QUARLES VAN UFFORD, W. J.: 1951, *Ned. Mil. Geneesk. Tijds.*, **4,** 278.
QUARLES VAN UFFORD, W. J.: 1952, *Ned. Mil. Geneesk. Tijds.*, **5,** 81.
QUERIDO, A.: 1930 a, *Ned. T. Geneesk.*, **74,** 1047.
QUERIDO, A.: 1930 b, *Zschr. Ges. Neurol. Psychiat.*, **125,** 423.

RADERMECKER, J.: 1958, *Act. Neurol. Psychiat. Belg.*, **58,** 50.
RAMON, J.: 1951, *Rev. Immunol. Thér. Antimicrob.*, **15,** 336.
RAMON, G., R. RICHOU, J. P. THIÉRY: 1948 a, *Rev. Immunol. Thér. Antimicrob.*, **12,** 300.
RAMON, G., R. RICHOU, J. P. THIÉRY: 1948 b, *C.R. Acad. Sci. Paris*, **227,** 882.
RAMON, G., J. P. THIÉRY, R. RICHOU: 1949 a, *Rev. Pathol. Comp. et Hyg. Génerale*, **49,** 381.
RAMON, G., R. RICHOU, J. P. THIÉRY: 1949 b, *Presse Méd.*, **57,** 245.
RAMON, G., R. RICHOU, J. P. THIÉRY, L. SALOMON, M. P. DOUCET: 1954, *Rev. Immunol. Thér. Antimicrob.*, **18,** 1.
Rapport, Algemeen Samenvattend, van de Encephalitiscommissie 1932, uitgegeven door den Voorzitter van den Gezondheidsraad.
Rapport der Commissie benoemd om een onderzoek in te stellen onder de Nederlandsche geneeskundigen naar mogelijke schadelijke gevolgen der vaccinatie: 1902, *Ned. T. Geneesk.*, **46,** I, 1361.
Rapport van de medische subcommissie uit de Staatscommissie inzake de vaccinatie 1938. 's-Gravenhage, Algemeene Landsdrukkerij.
Rapport omtrent de pokkenepidemie te Tilburg in 1951. Uitgegeven door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid 1953. Staatsdrukkerij, 's-Gravenhage.
RASSERS, J. R. F.: 1931, Encephalitis postvaccinationem. Experimentelle Studie. S. C. van Doesburgh. Leiden.
REHSTEINER, R. en E. WIESMANN: 1949, *Ann. Paediatr.*, **172,** 230.
REMLINGER, P.: 1919, *C.R. Soc. Biol.*, **82,** 1098.
REMLINGER, P.: 1920, *C.R. Soc. Biol.*, **83,** 171.
REWERTS, G.: 1948, *Klin. Wschr.*, **26,** 249.
RHOADS, C. P.: 1931, *J. Exper. Med.*, **53,** 185.
RICARDO JORGE: 1931, *Bull. Mens. Off. Internat. Hyg. Publ.* Tome **23,** fascicule nr. 12.
RIES, H.: 1953, *Zschr. Kinderhk.*, **73,** 342.
RIVERS, T. M.: 1931, *J. Exper. Med.*, **54,** 453.
RIVERS, T. M. en F. F. SCHWENTKER: 1935, *J. Exper. Med.*, **61,** 689.
RIVERS, T. M. en S. M. WARD: 1933, *J. Exper. Med.*, **58,** 635.
RIVERS, T. M. en S. M. WARD: 1935, *J. Exper. Med.*, **62,** 549.
RIVERS, T. M., D. H. SPRUNT, G. P. BERRY: 1933, *J. Exper. Med.*, **58,** 39.
RIVERS, T. M., S. M. WARD, R. D. BAIRD: 1939, *J. Exper. Med.*, **69,** 857.
ROBERTS, B. E.: 1932, *J. Prev. Med.*, **6,** 453.
ROBINSON, L. J.: 1937, *New. Engl. J. Med.*, **216,** 831.
ROHMER, P. R. SACREZ, J. A. ROHMER: 1947, *Bull. Acad. Nat. Méd. Paris*, **131,** 60.
ROSENBUSCH, H.: 1936, *Schweiz. Med. Wschr.*, **66,** 85.
ROSENBUSCH, H.: 1953, *Schweiz. Med. Wschr.*, **83,** 500.
ROZENDAAL, H. M.: 1929, *Ned. T. Geneesk.*, **73,** 5117.
RUBIO, L.: 1957, *Clin. Proc. Childr. Hosp. (Washington)*, **13,** 1.

RUDDER, B. DE: 1952, Grundriss einer Metereobiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
RÜMKE, C. L.: 1953, Het aantal eosinophiele granulocyten in het bloed gedurende training. Proefschrift Utrecht.
RÜMKE, C. L.: 1954, *Acta Endocrin.*, **16,** 285.
RIJPPERDA WIERDSMA, A.: 1932, Encephalitis postvaccinalis, allergie en huid. Proefschrift Leiden.
RIJSSEL, E. C. VAN: 1930, *Ned. T. Geneesk.*, **74,** 1548.

SANDERS, J.: 1927, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 2661.
SAUER, W. en C. L. P. TRÜB: 1951, *Arch. Hyg. Bakt.*, **134,** 149.
SAVCHUK, O. E.: 1958, *J. Microbiol. Epidemiol. Immunol.*, **29,** 1497.
SCHACHTER, M.: 1952, *Pédiat. Prat.*, **23,** 85.
SCHLOSSMANN, A. en H. HERZBERG-KREMMER: 1932, *Zschr. Kinderhk.*, **53,** 686.
SCHNEIDER, H. A., J. M. LEE, P. K. OLITSKY: 1957, *J. Exper. Med.*, **105,** 319.
SCHRADER, A.: 1957, in leerboek „Immunopathologie in Klinik und Forschung", onder redactie van P. Miescher en K. O. Vorlaender. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
SCHREUDER, J. TH. R., TH. G. VAN RIJSSEL, J. D. VERLINDE: 1950, *Ned. T. Geneesk.*, **94,** 2603.
SCHUURMANS STEKHOVEN, W.: 1937, Over pokkengevaar, vaccinatierisico's en inentingsdwang. Moorman's Periodieke Pers, Den Haag.
SCHWENTKER, F. F. en T. M. RIVERS: 1934, *J. Exper. Med.*, **60,** 559.
SCHWOB, R. A., E. FOUCQUIER, C. GUIBÉ: 1959, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôpit., Paris*, **75,** 382.
SCOTT, R. B. en R. F. WARIN: 1947, *Lancet*, **i,** 536.
SEELEMANN, K.: 1958, Bericht über die Tagung der Vorsteher Deutscher Impfanstalten, Wien, 1957. *Ztrbltt. Bakt. I Ref.*, **166,** 561.
SEELEMANN, K.: 1960, *Deuts. Med. Wschr.*, **85,** 1081.
SIEGERT, R.: 1952, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **158,** 314.
SIEGERT, R.: 1955, *Schweiz. Med. Wschr.*, **85,** 329.
SIEGERT, R.: 1957 a, *Deuts. Med. Wschr.*, **82,** 2021.
SIEGERT, R.: 1957 b, *Deuts. Med. Wschr.*, **82,** 2061.
SIEGERT, R.: 1958, *Méd. et Hyg. Genève*, **16,** 500.
SIEGERT, R. en W. SCHULZ: 1953, *Zschr. Hyg. Infektkrh.*, **137,** 81.
SILBERSTEIN, F.: 1924, *Wien. Klin. Wschr.*, **2,** 30.
SILLEVIS SMITT, W. G.: 1946, *Ned. T. Geneesk.*, **90,** 1716.
SILLEVIS SMITT, W. G.: 1951, *Fol. Psychiat. Neurol. Neurochirurg. Neerland.*, **54,** 175.
SILLEVIS SMITT, W. G.: 1952, *Ned. T. Geneesk.*, **96,** 554.
SIM, K. A.: 1935, *Gen. Tijds. Ned. Indië*, **75,** 1494.
SINNECKER, H.: 1961, *Ztrbltt. Bakt. I Orig.*, **181,** 150.
SMEETS, M. A. J. G. H. en J. M. SOETERS: 1951, *Maands. Kindergeneesk.*, **19,** 325.
SVET-MOLDAVSKAYA, J. A. en G. J. SVET-MOLDAVSKY: 1958, *Nature*, **181,** 1536.
SVET-MOLDAVSKY, G. J., J. A. SVET-MOLDAVSKAYA, L. I. RAFFKINA: 1959, *Nature*, **184,** 1552.
SOLOVIEV, V. D. en Y. N. MASTYUKOVA: 1959, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **20,** 1099.
SOULIER, J. P., M. BADILLET, F. HERZOG: 1958, *Presse Méd.*, **66,** 1883.
STATE DRAGANESCO, I. OLTEANO, C. GUIRGEA: 1948, *Bull. Acad. Nat. Méd.*, **132,** 635.
STOCKUM, M. J. van: 1930, *Ned. T. Geneesk.*, **74,** 2215.
STOCKS, P.: 1932/1933, *Ann. Eugenics*, **5,** 192, 302.
STOLTE, H.: 1953, *Kinderärtz. Prax.*, **21,** 494.
STROBOS, P. R. J.: 1949, *Ned. T. Geneesk.*, **93,** 2899.
STUART, G.: 1947/1948, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, **1,** 36.
SÜPFLE, K.: 1909, *Arch. Hyg. (Berlin)*, **68,** 237.
SUPPAN, L.: 1937, *Arch. Psychiat. Nervenkrh.*, **106,** 681.
SUTO, H. en T. ISHIKAWA T.: 1952, *Kitasato Arch. Exper. Med.*, **25,** 109.

TACONIS, S. K.: 1927, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 1879.
TAGE KEMP: 1951, Genetics and disease. Ejnar Munksgaard, Copenhagen.
TAL, C. en P. K. OLITSKY: 1952, *Science*, **116,** 420.
TAL, C. en A. J. BEHAR: 1959, 3ème Congrès International d'Allergologie. Excerpta Med., excerpt nr. 103.
TERBURGH, J. TH.: 1927 a, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 1810.
TERBURGH, J. TH.: 1927 b, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 2130.
TERBURGH, J. TH.: 1929 a, *Verslagen en Mededeelingen betreffende de Volksgezondheid*, oktober.
TERBURGH, J. TH.: 1929 b, *Ned. T. Geneesk.*, **73,** 4693.
TERBURGH, J. TH.: 1930, *Verslagen en Mededeelingen betreffende de Volksgezondheid*, april.
TERBURGH, J. TH.: 1931, *Ned. T. Geneesk.*, **75,** 337.
THORMÄHLEN, P.: 1958, *Beitr. Path. Anat. Allgemeine Path.*, **119,** 285.
TOOMEY, J. A. en R. B. HAUVER: 1928, *Am. J. Dis. Childr.*, **35,** 186.
TOPLEY, W. W. C.: 1935, An outline of immunity. London, Edward Arnold Co.
TRÜB, C. L. P. en W. SAUER: 1955, *Arch. Hyg. Bakt.*, **139,** 432.
TÜRK, E.: 1951, *Wien. Med. Wschr.*, **101,** 774.
TURNBULL, H. M. en J. MCINTOSH: 1926, *Brit. J. Exper. Pathol.*, **7,** 181.

UIBERALL, E.: 1951, Excerpta Med., Sectie 4, excerpt nr. 3506.

Vaccination. Report of the Committee: 1928. London. His Majesty's Stationery Office.
Vaccination. Further report of the Committee. 1930. London. His Majesty's Stationery Office.
VALLAT, J., J. M. LEPETIT, G. BOUSSELY: 1957, *Presse Méd.*, **65,** 528.
VERHAART, W. J. C.: 1941, *Gen. Tijds. Ned. Indië.*, **81,** 1430.
VÉRIN, J.: 1953, *J. Méd. Bordeaux*, **130,** 568.
VERJAAL, A.: 1947, *Ned. T. Geneesk.*, **91,** 3137.
VERJAAL, A.: 1950, *Ned. T. Geneesk.*, **94,** 2665.
VERLINDE, J. D.: 1939, Encephalitis bij den hond. Een vergelijkend pathologisch onderzoek naar de aetiologie van de zoogenaamde post-infectieuze encephalitides. Proefschrift Utrecht.
VERLINDE, J. D.: 1940, *Maands. Kindergeneesk.*, **9,** 368.
VERLINDE, J. D.: 1942, *Arch. Ges. Virusf.*, **2,** 246.
VERLINDE, J. D.: 1950, *T. Diergeneesk.*, **75,** 491.
VERLINDE, J. D.: 1951, *Arch. Ges. Virusf.*, **4,** 460.
VERLINDE, J. D.: 1954, *Arch. Ges. Virusf.*, **5,** 361.
VERLINDE, J. D.: 1955, *Ned. T. Geneesk.* **99,** 1020.
VERLINDE, J. D.: 1956, *Münch. Med. Wschr.* **98,** 1029.
VERLINDE, J. D. en W. NANNING: 1957, *Ztrbltt. Bakt. I Ref.*, **163,** 279.
VERLINDE, J. D. en J. SPAANDER: 1949, *Ned. T. Geneesk.*, **93,** 2958.
VERLINDE, J. D. en H. A. E. VAN TONGEREN: 1953, *Arch. Ges. Virusf.*, **5,** 217.
VERLINDE, J. D., E. DE VRIES, A. E. KRET: 1953, *Arch. Ges. Virusf.*, **5,** 73.
VERVOORT, H.: 1940, *Ned. T. Geneesk.*, **84,** 253.
Verslag van de werkzaamheden van het Genootschap tot bevordering der koepokinenting onder de zinspreuk ,,Ne Pestis intret vigila'' te Rotterdam, gedurende het jaar 1902.
VIEUCHANGE, J.: 1939 a, *C.R. Soc. Biol.*, **131,** 984.
VIEUCHANGE, J.: 1939 b, *C.R. Soc. Biol.*, **131,** 1242.
VOLLENWEIDER, P.: 1946, *Bull. Mens. Off, Internat. Hyg. Publ.*, **38,** 845.
VRIES, ERNST DE: 1928, *Ned. T. Geneesk.*, **72,** 5081.
VRIES, ERNST DE: 1954, *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **13,** 497.
VRIES, ERNST DE: 1955, Proc. second internat. congress neuropathology, London, blz. 191.

VRIES, ERNST DE: 1956, *Ned. T. Geneesk.*, **100,** 956 (ingezonden).
VRIES, ERNST DE: 1960, Postvaccinial perivenous encephalitis. Elsevier Publishing Company, Amsterdam.
VROESOM DE HAAN, J.: Statistische bijdrage tot de kennis omtrent den duur van het beschuttend vermogen der vaccine naar aanleiding der pokkenepidemie te Rotterdam gedurende de jaren 1893-1894. Uitgegeven bij gelegenheid van Jenner's 100-jarig jubileum door de Vereeniging van inrichtingen tot bevordering der Koepokinenting in Nederland.

WAKSMAN, B. H. en R. D. ADAMS: 1955, *J. Exper. Med.*, **102,** 213.
WAKSMAN, B. H. en L. R. MORRISON: 1951, *J. Immunol.*, **66,** 421.
WATERMAN, N.: 1927, *Ned. T. Geneesk.*, **71,** 1879.
WAYBURN, E.: 1947, *Arch. Internat. Med.*, **79,** 77.
WAYENBURG, G. A. M. VAN: 1916, *Ned. T. Geneesk.*, **60,** I, 1528.
WEISSE, K., W. KRÜCKE, R. SIEGERT: 1953, *Zschr. Kinderhk.*, **73,** 23.
WERF, E. V. D.: 1950, *Ned. T. Geneesk.*, **94,** 383.
WESSLÉN, T.: 1956, *Arch. Ges. Virusf.*, **6,** 430.
WIERSMA, D.: 1929, *Acta Psychiat. Neurol.*, **4,** 75.
WINKLE, S. en M. A. SALCHOW: 1956, *Deuts. Med. Wschr.*, **81,** 221.
WITKOP-OOSTENRIJK, G. A.: 1955, Een onderzoek naar de invloed van endogene factoren bij de paralytische vorm van poliomyelitis acuta anterior. Proefschrift Groningen.
WOLFF, M.: 1889, *Virchows Archiv*, **117,** 357.
WULFFTEN PALTHE, P. M. van: 1932, *Gen. Tijds. Ned. Indië*, **72,** 1559.

YAOI, H.: 1956, *Klin. Med.*, **11,** 49.

ZAPPERT, J.: 1930, *Wien. Med. Wschr.*, **80,** 1443.

# CURRICULUM VITAE

Willem Nanning bezocht de H.B.S. te Batavia en te 's-Gravenhage en studeerde vervolgens geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden in de jaren 1929–1936.

In maart 1937 vertrok hij naar Nederlandsch-Oost-Indië als officier van gezondheid van het K.N.I.L.

Na het volgen van de tropencursus aan het Militair Hospitaal te Batavia werd hij bij het Leger voor herinnering gevoerd en gedetacheerd bij de Dienst Volksgezondheid.

Na werkzaam geweest te zijn in de Centrale Burgerlijke Ziekeninrichting te Semarang en als Gouvernementsarts te Boven Digoel (Tanah Merah) op Nederlands-Nieuw-Guinea, werd hij in januari 1940 bij het Leger teruggeplaatst.

Na een kort verblijf te Batavia werd hij Eerstaanwezend officier van Gezondheid te Paloe in Midden-Celebes, alwaar hij 4 april 1942 in Japanse krijgsgevangenschap geraakte.

Bij de capitulatie van Japan, bevond hij zich in september 1945 te Batavia. Hij werd Hoofd Medische Dienst van het ex-interneringskamp Tjideng. In 1946 werd hij geplaatst op het hoofdkantoor van de Plaatselijke Medische Dienst van de zogenaamde R.A.P.W.I. medical section (R.A.P. W.I.: Recovery Allied Prisoners of War and Internees), waar hij belast werd met Personele Zaken en de oprichting en leiding van wijkpoliklinieken in de stad en omgeving. Bij het overnemen van de Publieke Werken van de Stadsgemeente door het Engelse Militaire Gezag werd hij bovendien „liaison-arts" in verband met de opbouw van de waterleiding, stadsreinigingsdienst, de kamponghygiëne en andere aspecten van de preventieve gezondheidszorg van een grote stad in de tropen. Nadat de oprichting van wijkpoliklinieken tot een goed einde was gebracht, werd hij belast met de organisatie van een Hygiënische Dienst.

In 1947 werd hij door het Leger teruggeroepen en benoemd tot Commandant van de Hygiënische groep (later 50e Hygiënische Afdeling) van het Basis-Commando Batavia. Daarnaast bleef hij echter Hoofd Afdeling Hygiënische Zaken van de Plaatselijke Medische Dienst van de Dienst der Volksgezondheid, zodat op het gebied van de preventieve gezondheidszorg burger- en militaire krachten gebundeld waren. Na de politionele acties werden hem ook de hygiënische controles van de Bataviase Ommelanden en het bezette gedeelte van de provincie Bantam opgedragen.

Hij maakte in 1949 de grote pokkenepidemie te Batavia mede met de bestrijding waarvan hij tenslotte belast werd.

In december 1949 repatrieerde hij; na enkele maanden verlof werd hij geplaatst bij het Afwikkelingscentrum van het K.N.I.L. te Nijmegen.

Bij de opheffing van het K.N.I.L. in juli 1950 ging hij over naar de Koninklijke Landmacht, waar hij tot nu toe de functie vervult van plaatsvervangend Hoofd Sectie Preventieve Geneeskunde van de Inspectie Militair Geneeskundige Dienst.

In april 1950 werd hij door H.M. de Koningin benoemd tot Ridder in de Orde van Oranje Nassau.

TABEL 29.

*Verzamelstatistiek van de gevallen van encefalitis na primovaccinatie bij de burgerbevolking in Nederland in het tijdvak 1924 tot en met 1958*

TABLE 29.

*Statistics of the total number of postvaccinal encephalitis following primary vaccination in The Netherlands from 1924 to 1958 inclusive. Military cases excluded*

| | Totalen / Totals | | | 0 jaar / 0 year | | | 1 jaar / 1 year | | | 2 jaar / 2 years | | | 3 jaar / 3 years | | | 4 jaar / 4 years | | | 5 jaar / 5 years | | | 6-11 jaar / 6 to 11 years | | | Ouder dan 11 jaar / Over 11 years | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rubrieken I en II / Categories I and II | Rubrieken III en IV / Categories III and IV | Aantal vaccinaties / No. of vaccinations | Rubrieken I en II / Categories I and II | Rubrieken III en IV / Categories III and IV | Aantal vaccinaties / No. of vaccinations | Rubrieken I en II / Categories I and II | Rubrieken III en IV / Categories III and IV | Aantal vaccinaties / No. of vaccinations | Rubrieken I en II / Categories I and II | Rubrieken III en IV / Categories III and IV | Aantal vaccinaties / No. of vaccinations | Rubrieken I en II / Categories I and II | Rubrieken III en IV / Categories III and IV | Aantal vaccinaties / No. of vaccinations | Rubrieken I en II / Categories I and II | Rubrieken III en IV / Categories III and IV | Aantal vaccinaties / No. of vaccinations | Rubrieken I en II / Categories I and II | Rubrieken III en IV / Categories III and IV | Aantal vaccinaties / No. of vaccinations | Rubrieken I en II / Categories I and II | Rubrieken III en IV / Categories III and IV | Aantal vaccinaties / No. of vaccinations | Rubrieken I en II / Categories I and II | Rubrieken III en IV / Categories III and IV | Aantal vaccinaties / No. of vaccinations |
| 1924 | 11 (4) | 6 (2) | ? | – | – | 11.286 | – | – | 25.654 | – | – | 32.080 | 2 (2) | 3 (2) | 34.286 | 4 (2) | 2 (–) | 25.931 | 4 (–) | 1 (–) | 22.922 | 1 (–) | – | 10.974 | – | | ? |
| 1925 | 31 (12) | 11 (5) | ? | – | – | 10.861 | – | – | 24.606 | – | 1 (1) | 31.483 | 6 (2) | 1 (–) | 34.390 | 9 (4) | 4 (1) | 28.305 | 11 (3) | 3 (2) | 27.411 | 5 (3) | 2 (1) | 10.081 | – | | ? |
| 1926 | 31 (7) | 16 (5) | ? | – | – | 11.080 | 1 (–) | 1 (1) | 25.876 | 3 (–) | – | 32.847 | 11 (5) | 3 (–) | 35.167 | 8 (1) | 3 (2) | 28.735 | 7 (1) | 5 (1) | 27.135 | 1 (–) | 3 (1) | 11.067 | – | 1 in | III+IV onbek. leeft. III+IV unknown age. |
| 1927 | 49 (15) | 13 (1) | 150.653 | 2 (–) | 1 (–) | 8.888 | 1 (–) | – | 22.460 | 5 (3) | – | 28.827 | 13 (4) | 4 (1) | 31.583 | 12 (5) | 1 ( ) | 25.080 | 10 (3) | 3 (–) | 23.576 | 6 (–) | 4 (–) | 9.283 | – | – | 9.232 |
| 1928 | 11 (3) | 1 (–) | 52.757 | 1 (–) | – | 4.329 | 1 (–) | – | 10.690 | 1 (–) | – | 10.894 | 2 (1) | – | 10.137 | 4 (2) | | 7.536 | – | 1 ( ) | 6.289 | 2 (–) | – | 2.452 | – | - | 430 |
| 1929 | 47 (11) | 9 (3) | – | – | – | 10.786 | 2 (–) | 1 (1) | 21.561 | 5 (1) | 2 (1) | 21.827 | 9 (3) | 2 (–) | 19.971 | 6 (3) | 2 (1) | 16.913 | 7 (2) | 1 (–) | 13.082 | 18 (2) | 1 (–) | 31.121 | – | – | 37.852 |
| 1930 | 4 (2) | 1 (1) | 27.131 | – | – | 4.602 | – | – | 6.246 | 1 (–) | – | 5.155 | – | – | 3.857 | 2 (1) | 1 (1) | 3.029 | – | | 2.528 | 1 (1) | – | 1.290 | – | – | 424 |
| 1931 | 3 (–) | 3 (–) | 28.528 | 1 (–) | – | 5.251 | 1 (–) | – | 6.876 | – | – | 5.218 | – | – | 3.869 | 1 (–) | 2 (–) | 3.062 | - | - | 2.391 | | 1 ( ) | 1.393 | – | – | 468 |
| 1932 | 3 (1) | 3 (–) | 26.338 | – | – | 5.067 | – | 1 (–) | 6.611 | 2 (–) | 1 (–) | 4.767 | – | 1 (–) | 3.431 | 1 (1) | - | 2.464 | | - | 2.076 | - | – | 1.443 | – | – | 479 |
| 1933 | 4 (1) | 3 (2) | 25.096 | – | 2 (1) | 5.391 | – | – | 6.101 | – | – | 4.188 | 3 (–) | 1 (1) | 3.150 | – | | 2.357 | 1 (1) | | 1.712 | | | 1.612 | – | | 585 |
| 1934 | 1 (1) | 1 (–) | 21.940 | – | 1 (–) | 4.460 | – | – | 5.211 | – | – | 3.412 | – | – | 2.538 | – | – | 1.903 | | – | 1.608 | 1 (1) | – | 2.003 | – | – | 805 |
| 1935 | 2 (1) | 1 (–) | 17.682 | – | – | 4.224 | – | – | 3.913 | – | – | 2.347 | – | – | 1.808 | – | – | 1.506 | 1 (–) | 1 ( ) | 1.271 | 1 (1) | – | 1.976 | – | | 637 |
| 1936 | 1 (–) | 2 (1) | 21.061 | 1 (–) | – | 5.522 | – | 1 (–) | 5.148 | – | – | 2.775 | – | – | 1.899 | – | | 1.455 | | 1 (1) | 1.363 | – | | 2.333 | – | | 566 |
| 1937 | 6 (1) | 2 (1) | 25.458 | – | – | 7.207 | – | – | 6.795 | – | 1 (–) | 2.899 | 1 (–) | – | 1.873 | – | – | 1.505 | 1 (–) | | 1.351 | 4 (1) | 1 (1) | 2.963 | – | | 865 |
| 1938 | 7 (2) | – | 30.969 | – | – | 11.122 | 3 (–) | – | 9.781 | 1 (1) | – | 3.185 | 1 (–) | – | 1.903 | – | | 1.253 | - | – | 1.018 | 2 (1) | – | 2.115 | | – | 582 |
| 1939 | 12 (1) | – | 40.984 | 1 (–) | – | 17.861 | 2 (–) | – | 11.270 | 1 (–) | – | 3.706 | 1 (–) | – | 2.111 | 2 (1) | – | 1.565 | – | - | 1.125 | 5 (–) | – | 2.341 | – | | 1.005 |
| 1940 | 12 (5) | 14 (–) | 61.840 | 1 (–) | 2 (–) | 35.208 | – | 1 (–) | 13.119 | 1 (–) | – | 3.359 | – | – | 1.828 | – | 1 (–) | 1.419 | 1 ( ) | 2 (–) | 1.305 | 7 (4) | 3 (–) | 4.639 | 2 (1) | 5 (–) | 963 |
| 1941 | 14 (6) | 7 (3) | 94.058 | 5 (3) | 5 (2) | 59.824 | 3 (1) | 2 (1) | 21.172 | – | – | 3.219 | – | – | 2.092 | – | | 1.590 | 1 (1) | | 1.550 | 4 (1) | – | 3.489 | 1 (–) | – | 1.142 |
| 1942 | 5 (2) | 6 (4) | 92.846 | 1 (–) | 4 (4) | 66.658 | 2 (–) | 1 (–) | 21.031 | – | – | 1.713 | – | – | 764 | – | | 474 | | – | 342 | 2 (2) | 1 (–) | 1.252 | – | | 612 |
| 1943 | 5 (1) | 2 (1) | 88.148 | 1 (–) | 2 (1) | 66.160 | 1 (–) | – | 19.463 | – | – | 1.029 | – | – | 342 | 1 (1) | – | 241 | – | | 190 | 2 (–) | – | 533 | – | – | 190 |
| 1944 | 1 (–) | 3 (1) | ? | – | – | ? | – | 3 (1) | ? | – | – | ? | – | – | ? | 1 (–) | - | ? | | – | ? | – | | ? | – | - | ? |
| 1945 | – | 1 (1) | ? | – | – | ? | – | 1 (1) | ? | – | – | ? | – | – | ? | – | | ? | – | | ? | - | – | ? | – | – | ? |
| 1946 | 2 (–) | 9 (5) | 93.477 | – | 6 (4) | 58.753 | 1 (–) | 2 (1) | 29.500 | – | – | 3.738 | 1 (–) | 1 (–) | 590 | – | – | 133 | - | - | 86 | - | – | 266 | - | | 411 |
| 1947 | 51 (7) | 14 (6) | 182.911 | 1 (–) | 6 (4) | 99.907 | 1 (–) | 3 (1) | 41.240 | – | 1 (1) | 3.557 | 3 (1) | – | 1.429 | – | | 715 | 1 (1) | - | 622 | 33 (4) | 4 (–) | 22.691 | 12 (1) | | 22.750 |
| 1948 | – | 11 (2) | 158.887 | – | 7 (2) | 108.479 | – | 4 (–) | 40.979 | – | – | 2.368 | – | – | 705 | – | | 367 | – | - | 174 | | - | 1.887 | – | | 3.928 |
| 1949 | 4 (1) | 6 (1) | 220.122 | 1 (–) | 4 (1) | 128.263 | – | – | 43.309 | – | – | 2.084 | – | – | 730 | – | – | 931 | | | 1.093 | 1 ( ) | | 7.754 | 2 (1) | 2 (–) | 35.958 |
| 1950 | 6 (1) | 4 (–) | 150.775 | 1 (–) | 2 (–) | 118.596 | – | 1 (–) | 28.214 | – | – | 1.015 | – | – | 175 | – | 1 (–) | 140 | – | - | 120 | 1 ( ) | – | 525 | 4 (1) | – | 1.990 |
| 1951 | 12 (1) | 9 (1) | 641.379 | – | 2 (1) | 117.780 | – | 3 (–) | 28.078 | – | – | 5.437 | – | – | 7.613 | 1 (–) | - | 5.670 | | | 6.029 | 5 ( ) | - | 34.307 | 6 (1) | 4 (-) | 436.465 |
| 1952 | 3 (1) | 6 (3) | 153.721 | – | 4 (2) | 126.673 | – | 2 (1) | 24.034 | – | – | 525 | – | – | 85 | – | - | 118 | | – | 81 | | – | 309 | 3 (1) | – | 1.896 |
| 1953 | 4 (–) | 2 (1) | 179.993 | 2 (–) | – | 150.121 | – | 2 (1) | 26.954 | – | – | 771 | – | – | 106 | – | | 93 | – | - | 100 | 1 (–) | – | 290 | 1 (–) | | 1.558 |
| 1954 | 4 (1) | 4 (2) | 177.413 | – | 4 (2) | 154.715 | – | – | 17.461 | – | – | 791 | – | – | 140 | – | - | 66 | | - | 71 | 1 (–) | – | 358 | 3 (1) | – | 3.811 |
| 1955 | – | 11 (6) | 163.730 | – | 9 (4) | 148.010 | – | 1 (1) | 12.935 | – | 1 (1) | 421 | – | – | 133 | – | – | 95 | | | 70 | | – | 519 | – | – | 1.547 |
| 1956 | 7 (–) | 5 (1) | 155.230 | 2 (–) | 5 (1) | 139.144 | – | – | 13.447 | – | – | 452 | – | – | 362 | – | | 239 | 1 (–) | | 188 | 1 ( ) | – | 189 | 3 ( ) | – | 1.209 |
| 1957 | – | 7 (4) | 198.555 | – | 5 (3) | 179.256 | – | 2 (1) | 16.957 | – | – | 759 | – | – | 101 | – | – | 86 | – | – | 78 | | – | 119 | – | - | 1.199 |
| 1958 | 7 (-) | 6 (4) | 188.399 | 1 (–) | 5 (4) | 174.238 | – | 1 (–) | 12.130 | – | – | 361 | – | – | 122 | – | – | 108 | - | – | 102 | – | – | 261 | 6 (–) | – | 1.077 |

Tussen haakjes is het aantal letaal afgelopen ziektegevallen vermeld.
( ) number of cases that ended fatally.

TABEL 48.

*Aantal maandelijks verrichte vaccinaties met betrekking tot de gevallen van postvaccinale encefalitis 1952 t.m. 1958*

TABLE 48.

*Number of vaccinations done monthly in relation to the cases of postvaccinal encephalitis 1952 to 1958 inclusive*

| Jaar / Year | 1952 | | | 1953 | | | 1954 | | | 1955 | | | | 1956 | | | | 1957 | | | | 1958 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Maand / Month | Aantal vaccinaties (No. of vaccinations) | Aantal gevallen (No. of cases) <2 j. / <2 y. | >2 j. / >2 y. | Aantal vaccinaties (No. of vaccinations) | Aantal gevallen <2 j. / <2 y. | >2 j. / >2 y. | Aantal vaccinaties (No. of vaccinations) | Aantal gevallen <2 j. / <2 y. | >2 j. / >2 y. | Aantal vaccinaties burgers militairen (civilians military personnel) | | Aantal gevallen <2 j. / <2 y. | >2 j. / >2 y. | Aantal vaccinaties burgers militairen (civilians military personnel) | | Aantal gevallen <2 j. / <2 y. | >2 j. / >2 y. | Aantal vaccinaties burgers militairen (civilians military personnel) | | Aantal gevallen <2 j. / <2 y. | >2 j. / >2 y. | Aantal vaccinaties burgers militairen (civilians military personnel) | | Aantal gevallen <2 j. / <2 y. | >2 j. / >2 y. |
| Januari / January | 15.646 | 2 | – | 17.727 | – | – | 17.312 | 1 | – | 12.820 | | 3 | – | 18.186 | 8.100 | 2 | 1 (1) | 26.141 | 4.300 | – | – | 18.216 | 4.420 | – | – |
| Februari / February | 10.836 | – | – | 11.578 | – | – | 10.922 | 2 | – | 10.699 | | – | – | 10.914 | 9.870 | 1 | 1 | 18.039 | 4.750 | 1 | – (2) | 12.629 | 3.090 | – | 1 (1) |
| Maart / March | 15.100 | – | – | 18.055 | 1 | – | 18.390 | 1 | 2 | 16.423 | | 2 | – | 15.996 | 3.630 | 1 | – | 18.837 | 4.560 | 2 | – | 8.457 | 3.200 | – | 1 (1) |
| April / April | 14.408 | – | 1 | 17.850 | 1 | – | 16.265 | – | 1 | 16.632 | | – | – | 18.174 | 5.470 | – | – (1) | 16.234 | 1.800 | – | – | 9.007 | 1.950 | 1 | – |
| Mei / May | 17.843 | 3 | – | 14.519 | 1 | – | 14.852 | – | – | 14.044 | | 2 | – | 16.441 | 2.680 | 1 | – | 18.433 | 2.900 | – | – (1) | 17.200 | 2.320 | – | 1 |
| Juni / June | 12.805 | – | – | 15.914 | 1 | 2 | 14.172 | 1 | – | 15.869 | | 1 | – | 14.365 | 700 | – | 1 (1) | 14.943 | 1.800 | – | – (1) | 23.373 | 1.310 | 1 | – (1) |
| Juli / July | 9.913 | 1 | 2 | 15.582 | – | – | 13.209 | 1 | 1 | 13.135 | | 2 | – | 6.529 | 760 | – | – | 12.522 | 2.250 | 1 | – | 19.709 | 2.550 | – | – (1) |
| Augustus / August | 3.611 | – | – | 9.662 | 1 | – | 9.964 | 1 | – | 8.881 | 2.600 | – | – | 724 | 50 | – | – | 10.686 | 1.400 | – | – (2) | 14.052 | 2.810 | 1 | 1 |
| September / September | 3.635 | – | – | 16.235 | – | 1 | 18.221 | – | – | 14.282 | 540 | 1 | 1 | 1.595 | 90 | – | – | 14.988 | 870 | 1 | – | 20.427 | 2.130 | – | – (1) |
| Oktober / October | 10.547 | – | 1 | 20.917 | 1 | – | 18.830 | – | – | 16.406 | 4.400 | – | – | 10.771 | 1.150 | – | – (1) | 15.226 | 5.500 | 1 | – (2) | 20.264 | 7.080 | – | 2 |
| November / November | 25.677 | – | – (1) | 13.055 | 1 | 1 | 13.668 | – | – | 13.658 | 5.700 | 1 | – (1) | 25.071 | 4.800 | 3 | 2 | 19.038 | 870 | 1 | – | 13.252 | 3.000 | 1 | – (1) |
| December / December | 3.862 | 1 | – | 9.663 | – | – | 11.592 | – | – | 10.892 | 1.400 | – | – (1) | 16.464 | 5.250 | – | 1 | 13.468 | 2.000 | – | – | 11.895 | 3.030 | 1 | – |

Militaire ziektegevallen zijn tussen haakjes aangegeven.
Het aantal opgegeven vaccinaties onder de militairen betreft uitsluitend eerste entingen.
De ziektegevallen na revaccinatie deden zich voor in september 1955 (burgers), in juni 1957 (militairen) en in juni 1958 (militairen). Onder de burgers is het aantal revaccinaties onbekend. Onder de militairen bedroeg dit aantal van medio 1955 tot ultimo 1958 80.000.

Military cases are given between parentheses.
The number of reported vaccinations in military personnel concerns exclusively first inoculations.
The cases following revaccination appeared in September 1955 (civilian), in June 1957 (military) and in June 1958 (military). The number of revaccinations in civilians is not known.
Among military personnel from the middle of 1955 to the end of 1958 this number was 80.000.

TABEL 49.

*Onderzoek naar de pathogeniteit van verschillende entstoffen*

TABLE 49.

*Investigation into the pathogenicity of various vaccines*

| Vaccin / Vaccine | PRIMOVACCINATIES / PRIMARY VACCINATIONS | | | | | | | | | REVACCINATIES / RE-VACCINATIONS | | Tijd verlopen (in maanden) tussen: / Time interval in months between: | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Totaal aantal / Total no. | Aantal met g.gl. / Total with gamma globulin | Aantal gevallen van encefalitis / Number of cases of encephalitis | | | Aantal gevallen van nefritis / No. of cases of nephritis | | Aantal gevallen van myocarditis / No. of cases of myocarditis | | Totaal / Total | Aantal gevallen van encefalitis / No. of cases of encephalitis | oogst en uitgifte / date of collection of pulp and first day of issue of lymph | oogst en e.p.v. / date of collection of pulp and date of onset of post-vaccinal encephalitis | uitvullen en e.p.v. / date of preparation of lymph and date of onset of post-vaccinal encephalitis |
| | | | Totaal / Total | Met met g.gl. / With gamma globulin | Zonder g.gl. / Without gamma globulin | Met g.gl. / With gamma globulin | Zonder g.gl. / Without gamma globulin | Met g.gl. / With gamma globulin | Zonder g.gl. / Without gamma globulin | | | | | |
| K.N. I | 7.635 | ± 3.000 | – | – | – | – | – | – | – | 2.765 | | | | |
| K.N. II | 7.575 | ± 1.000 | 1 of 2<br>1 or 2 | – | 1 of 2<br>1 or 2 | – | – | – | – | 3.040 | – | | | |
| K.N. III | 29.065 | ±10.000 | 3 | – | 3 | – | 3 | – | – | 14.600 | – | | | |
| 5.620 | 2.611 | 1.250 | 1 | 1 | – | – | – | – | 1 | 6.540 | – | 5 | 10 | 9 |
| 5.621 | 305 | 141 | – | – | – | – | – | – | – | 145 | – | 4 | – | – |
| 5.622 | 3.956 | 2.200 | – | – | – | – | 1 | – | – | 1.630 | – | 4 | – | – |
| 5.624 | 3.256 | 1.550 | – | – | – | – | | | – | 1.180 | | 4 | – | – |
| 5.626 | 5.038 | 2.450 | – | – | – | – | – | – | – | 2.514 | – | 4 | – | – |
| 5.638 | 5.109 | 2.200 | – | – | – | 1 | 0 of 2<br>0 or 2 | – | – | 6.780 | – | 2½ | – | – |
| 5.639 | 131 | 76 | – | – | – | – | – | – | – | 73 | – | 4 | – | – |
| 5.641 | 5.476 | 2.400 | 1 | – | 1 | 2 | 2 of 4<br>2 or 4 | – | 1 | 2.843 | 1 | 4½ | 10<br>11½ | 9<br>10½ |
| 5.645 | 3.928 | 1.600 | 2 | 1 | 1 | – | – | – | – | 2.517 | – | 6 | 12 | 9 |
| 5.646 | 1.705 | 880 | – | – | – | – | – | 1 | – | 660 | – | 5 | – | – |
| 5.653 | 67 | 40 | – | – | – | – | – | – | – | 19 | – | 5 | – | – |
| 5.656 | 869 | 370 | 1 | – | 1 | – | – | – | – | 267 | – | 4½ | 11½ | 8½ |
| 5.657 | 3.350 | 1.700 | | | | – | | | | 2.030 | | 4½ | – | – |
| 5.660 | 1.706 | 860 | 1 | – | 1 | – | – | – | – | 864 | – | 5 | 14½ | 11½ |
| 5.662 | 571 | 303 | – | – | – | – | – | – | – | 265 | – | 5 | – | – |
| 5.765 | 1.483 | 720 | – | – | – | – | – | – | – | 969 | – | 5 | – | – |
| 5.771 | 254 | 140 | – | – | – | – | – | – | – | 819 | – | 5 | – | – |
| 5.777 | 1.412 | 720 | 1 | – | 1 | – | – | – | – | 692 | – | 5½ | 16½ | 14 |
| 5.786 | 1.956 | 850 | – | – | – | 1 | – | – | 1 | 1.641 | – | 6 | – | – |
| 5.792 | 2.329 | 1.300 | – | – | – | – | – | – | – | 1.114 | – | 9½ | – | – |
| 5.796 | 725 | 500 | – | – | – | – | – | – | 1 | 685 | 1 [1]) | 11 | 12½ | 11 |
| 5.799 | 2.586 | 1.300 | 1 | – | 1 | – | 1 | – | – | 2.433 | – | 10½ | 15 | 13½ |
| 57.103 | 8.755 | 4.300 | 1 | – | 1 | 1 | – | – | – | 6.237 | – | 12½ | 17 | 15 |
| 57.104 | 22 | 22 | – | – | – | – | – | – | – | – | – | 9½ | – | – |
| 57.106 | 730 | 344 | – | – | – | – | – | – | – | 186 | – | 10½ | – | – |
| 57.110 | 5.000 | 2.900 | – | – | – | – | – | – | – | 6.800 | – | 13 | – | – |
| 57.113 | 841 | 427 | – | | – | – | | – | – | 483 | – | 12 | – | – |
| 57.122 | 7.930 | 4.200 | – | – | – | – | – | 1 | 1 | 5.218 | – | 12 | – | – |
| 57.130 | 204 | 159 | – | – | – | – | – | – | – | 42 | – | 12 | – | – |
| 57.131 | 70 | – | – | – | – | – | – | – | – | 89 | – | 12½ | – | – |
| 57.139 | 890 | 700 | – | – | – | – | – | – | – | 4.640 | – | 13 | – | – |
| 57.149 | 2.600 | 2.600 | – | – | – | – | – | – | – | 5.300 | – | 13 | – | – |
| Frenkel Huid Skin | 17.700 | ± 6.500 | 2 of 3<br>2 or 3 | – | 2 of 3<br>2 or 3 | – | 1 | 1 | 1 | 7.100 | – | | | |
| Frenkel Tong Tongue | 774 | 549 | 2 | 1 | 1 | – | – | – | - | 502 | - | | | |
| A'dam Amsterdam | 506 | 54 | – | – | – | – | – | – | – | 460 | – | | | |
| Onbekend Unknown | 2.397 | ? | – | – | – | – | – | – | – | 4.863 | – | | | |

[1]) Bij de revaccinatie werd tevens een herinenting verricht met Cholera-Tyfus-Paratyfus A + B en Tetanus-vaccin.
Verdere verklaringen in de tekst.

[1]) This re-vaccination was combined with a re-inoculation against Cholera, Typhoid and Paratyphoid A + B and Tetanus.

TABEL 51.

*Opgave van voorgekomen gevallen van postvaccinale meningo-myelo-encefalitis bij rekruten in het tijdvak 13-10-1954 tot en met 30-4-1959*

TABLE 51.

*Postvaccinal encephalitis in military recruits. Period 13-10-1954 to 30-4-1959 inclusive*

| No.<br>No. | Garnizoen<br>Garrison | Datum inenting<br>Date of vaccination | Nummer ampul<br>„Treatment" | Rubriek<br>Category | Diagnose<br>Diagnosis | Incubatietijd<br>Incubation period | Restverschijnselen<br>Sequelae |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | A | 30-11-1955 | geen injectie ontv.<br>no injection | II | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 14 dagen<br>14 days | —<br>none |
| 2 | B | 28-12-1955 | 17.416 (placebo) | I | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 12 dagen<br>12 days | De knie- en achillespeesreflexen zijn links hoger dan rechts.<br>Knee and Achilles tendon reflex higher left than right. |
| 3 | C | 26- 1-1956 | geen injectie ontv.<br>no injection | II | Postvaccinale myelitis<br>postvaccinal myelitis | ±16 dagen<br>±16 days | Incontinentie en impotentie. Verminderde blaascapaciteit door blaasschrompeling. In het linkerbeen is de kracht afgenomen. Paresthesieën en dysesthesieën van de onderste extremiteiten.<br>Incontinence and impotence. Reduced bladder capacity through shrivelling up of bladder. Left leg has become weaker. Paresthesia and dysesthesia of lower extremities. |
| 4 | D | 11- 4-1956 | 21.038 (placebo) | I | Postvaccinale myelitis<br>postvaccinal myelitis | 14 dagen<br>14 days | —<br>none |
| 5 | E | 26- 6-1956 | 23.058 (placebo) | I | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 14 dagen<br>14 days | —<br>none |
| 6 | F | 27- 2-1957 | 44.750 (gamma)<br>gamma globulin | II | Postvaccinale meningitis<br>postvaccinal meningitis | ?<br>? | —<br>none |
| 7 | G | 20- 5-1957 | 45.403 (placebo) | I | Postvaccinale meningo-myelo-encefalitis<br>postvaccinal meningo-myelo-encephalitis | 13 dagen<br>13 days | Had afwijkingen in het E.E.G. Onttrok zich aan controle na het verlaten van de dienst.<br>E.E.G. deviations. Stopped coming for follow up after leaving army. |
| 8 | H | 5- 8-1957 | 50.292 (placebo) | I | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 15 dagen<br>15 days | —<br>none. |
| 9 | I | 7- 8-1957 | 59.549 (gamma)<br>gamma globulin | I | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 13 dagen<br>13 days | *Overleden.* Doodsoorzaak complicerende longaandoening.<br>*Died.* Cause of death: complicating lung affection. |
| 10 | J | 23-10-1957 | 55.076 (placebo) | I | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 10 dagen<br>10 days | Uitval van de linker n. acusticus (geen gehoorresten en calorische prikkelbaarheid meer aanwezig).<br>Total loss of function of left nervus acusticus. |
| 11 | J | 23-10-1957 | 55.142 (placebo) | I | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 13 dagen<br>13 days | Volgens huisarts en familie, ongeremd en psychisch „moeilijk" geworden, prikkelbaar en driftig, is nog onder controle.<br>According to family physician and family, the patient has become uncontrolled, irritable and hot tempered. Still under supervision. |
| 12 | K | 7- 2-1958 | 66.330 (placebo) | I | Postvaccinale encefalo-myelo-radiculitis<br>postvaccinal-encephalo-myelo-radiculitis | 12 dagen<br>12 days | —<br>none. |
| 13 | L | 13- 3-1958 | 71.456 (placebo) | I | Postvaccinale myelitis<br>postvaccinal myelitis | 15 dagen<br>15 days | Volledige dwarslesie. Invaliditeit 100 %.<br>Complete transverse lesion. 100 % disability. |
| 14 | M I | 2- 7-1958 | 78.107 (placebo) | I | Postvaccinale myelitis<br>postvaccinal myelitis | 13 dagen<br>13 days | —<br>none. |
| 15 | M II | 3- 9-1958 | 83.248 (placebo) | I | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 11 dagen<br>11 days | —<br>none. |
| 16 | N | 7-11-1958 | 93.120 (placebo) | I | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 12 dagen<br>12 days | *Overleden.*<br>*Died.* |
| 17 | N | 4- 2-1959 | 114.542 (gamma)<br>gamma globulin | I | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 8 of 11 dagen<br>8 or 11 days | —<br>none. |
| 18 | N | 8- 4-1959 | 112.459 (placebo) | II | Postvaccinale encefalitis<br>postvaccinal encephalitis | 11 dagen<br>11 days | —<br>none. |